

Российский офтальмологический журнал

Russian Ophthalmological Journal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2015 Том 8 № 1

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года
A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2015 Vol. 8 No. 1

Главный редактор

В.В. Нероев –
профессор, д-р мед. наук,
директор ФГБУ
«Московский НИИ глазных
болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России,
зав. кафедрой глазных
болезней факультета
последипломного
образования МГМСУ



Заместители главного редактора

Л.А. Катаргина –
профессор, д-р мед. наук,
заместитель директора
по научной работе
ФГБУ «Московский НИИ
глазных болезней
им. Гельмгольца»
Минздрава России



Е.Н. Иомдина –
профессор, д-р биол. наук,
главный научный сотрудник
отдела патологии рефракции,
бинокулярного зрения и
офтальмоэргономики
ФГБУ «Московский НИИ
глазных болезней
им. Гельмгольца»
Минздрава России



Ответственные секретари

Д.О. Арестов – руководитель отдела
оргработы и информационного обеспечения
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней
им. Гельмгольца» Минздрава России

О.В. Храмова – заведующая научно-
медицинской библиотекой
ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней
им. Гельмгольца» Минздрава России

Редакционный совет

С.Э. Аветисов – д.м.н., профессор, академик РАМН, директор НИИ
глазных болезней РАМН, заведующий кафедрой глазных болезней ММА
им. И.М. Сеченова, г. Москва.

А.-Г. Д. Алиев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии Дагестанской
государственной медицинской академии,

директор ГУ НПО «Дагестанский центр микрохирургии глаза», г. Махачкала.

Ю.С. Астахов – д.м.н., профессор, директор городского офтальмологического
центра, г. Санкт-Петербург.

В.И. Баранов – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой глазных болезней
Курского государственного медицинского университета, г. Курск.

М.М. Бикбов – д.м.н., профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней
АН Республики Башкортостан, г. Уфа.

Э.В. Бойко – д.м.н., профессор, начальник кафедры офтальмологии Военно-
медицинской академии, г. Санкт-Петербург.

А.Ф. Бровкина – д.м.н., профессор, академик РАМН, кафедра офтальмологии
Российской Академии последипломного образования, г. Москва.

Р.А. Гундорова – д.м.н., профессор, член-корреспондент РАЕН, руководитель
отдела травматологии, реконструктивной, пластической хирургии и глазного
протезирования МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, г. Москва.

М.Р. Гусева – д.м.н., профессор кафедры глазных болезней педиатрического
факультета 2 ММИ им. Н.И. Пирогова, г. Москва.

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

А.В. Золотарев – д.м.н., профессор, главный врач Самарской клинической
офтальмологической больницы им. Т.И. Ерошевского, г. Самара.

В.И. Лазаренко – д.м.н., профессор, руководитель Красноярского межре-
гионального центра микрохирургии глаза им. П.Г. Макарова, г. Красноярск.

О.И. Лебедев – д.м.н., профессор, зав. кафедрой офтальмологии Омской
государственной медицинской академии, г. Омск.

Е.С. Либман – д.м.н., профессор, академик РАЕН и РАМН, почетный
руководитель научно-методологического отдела ФГБУ «Федеральное бюро
медико-социальной экспертизы», г. Москва.

Ю.Ф. Майчук – д.м.н., профессор, г. Москва.

Ральф Михаэль – профессор, научный координатор, Офтальмологический
институт им. Барракера, Барселона, Испания.

Л.К. Мошкетова – д.м.н., профессор, академик РАМН, ректор Российской
медицинской академии последипломного образования (РМАПО), заведующая
кафедрой офтальмологии с курсом детской офтальмологии РМАПО, г. Москва.

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

А.А. Рябцева – д.м.н., профессор, руководитель офтальмологического
отделения МОНИКИ, г. Москва.

Е.П. Тарутта – д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии рефракции,
бинокулярного зрения и офтальмоэргономики МНИИ глазных болезней
им. Гельмгольца, г. Москва.

Карл П. Херборт – д-р медицины, профессор, Центр специализированной
офтальмологической помощи, клиника Моншуази и Лозаннский университет,
президент Европейского общества офтальмоиммуноинфектологии, Лозанна,
Швейцария.



Реальное Время

Пол Т. Фингер – д-р медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор центра офтальмоонкологии, Нью-Йорк, США.
Дамиан Чепита – д-р медицины, профессор, заведующий отделением офтальмологии Поморского медицинского университета, Щецин, Польша.
Н.Б. Чеснокова – д.б.н., профессор, руководитель отделения патофизиологии и биохимии МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, г. Москва.
М.М. Шишкин – д.м.н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии ГУ «Национальный медицинский хирургический центр им. Н.И. Пирогова», г. Москва.
Леопольд Шметтерер – д-р медицины, профессор, заведующий подразделением офтальмологической фармакологии отделения клинической фармакологии и заведующий подразделением сосудистой визуализации Центра медицинской физики и биомедицинской техники Венского медицинского университета, Вена, Австрия.
Карл Эрб – д-р медицины, профессор, медицинский директор глазной клиники Виттенбергплатц, Берлин, Германия.

Editor-in-Chief

V.V. Neroev – Dr. M. Sci., Professor, Director General of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases and Chair in Ophthalmology, Faculty of Postgraduate Education, Moscow State Medical Stomatological University, Russia.

Deputy Editors-in-Chief

L.A. Katargina – Dr. M. Sci., Professor, Deputy Director for Science of Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.
E.N. Iomdina – Dr. Biol. Sci., Professor, Principal Researcher of the Department of Refraction Pathology, Binocular Vision Anomalies and Ophthalmoeconomics, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

Assistant editors

D.O. Arestov – MD, Chief of the Information Support Department, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.
O.V. Khramova – Head Librarian of the Medical Science Library, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.

Editorial board

A.-G.D. Aliev, Dr. M. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Dagestan State Medical Academy, Makhachkala, Republic of Dagestan, Russia.
Yu.S. Astakhov, Dr. M. Sci., Professor, Director of Ophthalmological Center, St. Petersburg, Russia.
S.E. Avelisov, Dr. M. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Medical Sciences (RAMS). Director General of RAMS State Research Institute of Eye Diseases; Chair in Ophthalmology, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Russia.
V.I. Baranov, Dr. M. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Kursk State Medical University, Russia.
M.M. Bikbov, Dr. M. Sci., Professor, Director General of Ufa Research Institute of Eye Diseases, Republic of Bashkortostan, Russia.
E.V. Boyko, Dr. M. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, St. Petersburg Military Medical Academy, Russia.
A.F. Brovkina, Dr. M. Sci., Professor, Academician of RAMS, Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, Russia.
Damian Czepita, M.D., Ph.D., Professor, Acting Chairman of the Department of Ophthalmology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland.
N.B. Chesnokova, Dr. Biol. Sci., Professor, Head of the Department of Pathophysiology and Biochemistry, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.
Carl Erb, M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Berlin, Germany.
Paul T. Finger, Professor of Ophthalmology at the New York University School of Medicine and Director, The New York Eye Cancer Center, New York, USA.
R.A. Gundorova, Dr. M. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Natural Sciences (RANS). Head of the Department of Ocular Trauma and Reconstructive Surgery, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.
M.R. Guseva, Dr. M. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Pediatric Faculty of N.I. Pirogov Moscow State Medical University, Russia.
Carl P. Herbort, M.D., Ph.D., fMER, FEBOphth, Centre for Specialized Ophthalmic Care, Clinique de Montchoisi & University of Lausanne, President of Society for Ophthalmology-Immunoinfectiology in Europe (SOIE), Switzerland.
V.I. Lazarenko, Dr. M. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Krasnoyarsk Territorial Ophthalmological Clinical Hospital, Russia.
O.I. Lebedev, Dr. M. Sci., Professor, Chair in Ophthalmology, Omsk State Medical University, Russia.
E.S. Libman, Dr. M. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Natural Sciences (RANS). Head of Ophthalmological Department, Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Moscow, Russia.
Yu.F. Maychuk, Dr. M. Sci. Professor, Moscow, Russia.
Ralph Michael, Ph.D., Research Coordinator, Barraquer Ophthalmological Institute, Barcelona, Spain.
L.K. Moshetova, Dr. M. Sci., Professor, Academician of Russian Academy of Medical Sciences (RAMS), Rector 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.
A.A. Ryabtseva, Dr. M. Sci., Professor, Head of the Department of Ophthalmology of M.F.Vladimirsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Russia.
Helmut Sachs, PD, Dr. med., Head of the Department, Eye Clinic Friedrichstadt, Dresden, Germany.
Leopold Schmetterer, M.D., Ph.D., Professor, Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at the 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.
M.M. Shishkin, Dr. M. Sci., Professor. Head of the Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia.
E.P. Tarutta, Dr. M. Sci., Professor, Head of the Department of Pathology of Refraction, Binocular Vision and Ophthalmoeconomics, Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia.
A.V. Zolotarev, Dr. M. Sci., Professor, Chief Medical Officer of Ophthalmological Hospital, Samara State Medical University, Russia.

Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
 ПИ № ФС77-29898 от 12 октября 2007 года © Российский офтальмологический журнал

Переписка материалов, опубликованных в журнале, допускается только по письменному согласию редакции.

Правила оформления публикаций в «Российском офтальмологическом журнале» размещены на сайте: www.igb.ru/roj

Адрес редакции: 105062 Москва, Садовая-Черногрозская 14/19, МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца Минздрава России
 тел.: (495) 625-32-56, 628-16-56 факс: (495) 623-73-53, e-mail: roj@igb.ru www.igb.ru/roj

Индексы подписки в каталоге агентства
 «Роспечать» по России

71618 — для индивидуальных подписчиков
 71619 — для предприятий и организаций

Допечатная подготовка и полиграфическое
 сопровождение — Издательство «Реал Тайм»
 117570 Москва, ул. Днепрпетровская, д. 18 «Б»,
 тел.: (495) 972-5070
 Информационная поддержка:
www.organum-visus.com

Отпечатано ООО «Формула цвета»;
 111024 Москва, ул. Авиамоторная,
 д. 59, стр. 1
www.PrintRobot.ru
 Тираж 1000 экз.

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Р.Б. Агаева.* Анализ общей заболеваемости вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата у лиц молодого трудоспособного возраста в Азербайджанской Республике 5
- П.В. Макаров, А.Э. Кугушева, Е.В. Ченцова, О.С. Слепова.* О персистирующих эрозиях роговичного трансплантата (сообщение 1) 13
- Ю.А. Масленникова, И. Г. Сметанкин.* Новый полимерный микрошунт в хирургическом лечении больных глаукомой. 19
- С.И. Полякова, А. Каяли.* Состояние глазодвигательного аппарата у больных эндокринной офтальмопатией по данным клинического и компьютерно-томографического обследования 25
- О.С. Слепова, Л.А. Ковалева, Е.В. Денисова, Е.С. Вахова, М.Г. Гамзаев.* Опыт применения теста на туберкулез QuantiFERON-TB Gold при воспалительных заболеваниях глаз 31
- Е.В. Сорокина, В.Н. Красногорская, А.Н. Гусев.* Повышение функциональных результатов эксимерлазерной рефракционной операции при рефракционной амблиопии 37
- А.П. Тидулаева, А-Г.Д. Алиев.* Анализ клинической эффективности дифференцированной тактики хирургического лечения неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации 44

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.Н. Иомдина, Н.Ю. Игнатьева, Л.Л. Арутюнян, А.Б. Шехтер, Е.А. Сергеева, О.Л. Захаркина, С.И. Анисимов.* Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии. Предварительное сообщение. 50
- С.В. Милаш, Е.Н. Иомдина.* Возможности использования оптического Шаймпфлюг анализатора Galilei G2 для экспериментальных исследований 59

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Л.А. Светикова, Н.С. Крячко, С.Ф. Мигаль, О.В. Иванченко, Н.А. Назарова, Н.П. Пурескин, Т.М. Суханкина.* Протеолитическая терапия избыточного рубцевания после антиглаукоматозной операции у пациента с ревматоидным артритом. Клинический случай 64
- И.А. Филатова.* Случай дирофириоза век..... 70

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- А.В. Григорян, С.Г. Торопыгин.* Клиника и диагностика ранних проявлений кератоконуса. 73
- В.В. Нероев, М.В. Зуева, Н.В. Маглакелидзе.* Патофизиология амблиопии: латеральное колленчатое тело и зрительная кора 81
- И.Г. Овечкин, Н.Н. Агафонов, Н.И. Овечкин, В.Е. Юдин.* Применение функциональной коррекции органа зрения пациентам-операторам зрительного профиля с позиций современных требований к медицинской реабилитации 90
- Т.Д. Охоцимская.* Современные возможности анти-VEGF терапии в лечении заболеваний сетчатки. 98

ИСТОРИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

- Gregor Wollensak, Felix Muchamedjarow, Elena Iomdina.* Early German-Russian cooperation in ophthalmology ... 103

ПИСЬМО В РЕДАКЦИЮ

- А.А. Шнак.* Изменения роговицы при аккомодации (по поводу статьи И.Г. Овечкина и соавторов «Аккомодационная способность глаза у пациентов после факоэмульсификации катаракты с имплантацией монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз») 111

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- Aghayeva R.B.* An analysis of general morbidity of the eye and adnexa in employable young people in the Azerbaijan Republic 5
- P.V. Makarov, A.E. Kugusheva, E.V. Chentsova, O.S. Slepova.* On persistent erosions of the corneal transplant (Part 1). 13
- Yu.A. Maslennikova, I.G. Smetankin.* A new polymer microstent for the surgical treatment of glaucoma 19
- C.I. Polyakova, A. Kayali.* The state of the oculomotor system in patients with endocrine ophthalmopathy according to clinical and computer tomography examination results. 25
- O.S. Slepova, L.A. Kovaleva, E.V. Denisova, E.S. Vakhova, M.G. Gamzaev.* The experience of applying QuantiFERON-TB Gold tuberculosis test in inflammatory eye diseases 31
- E.V. Sorokina, V.N. Krasnogorskaya, A.N. Gusev.* Improving functional outcomes of eximer laser refractive surgery in refractive amblyopia 37
- A.P. Tidulaeva, A.-G.D. Aliev.* An analysis of the clinical efficiency of differentiated tactics of surgical treatment of nonexudative age-related macular degeneration..... 44

EXPERIMENTAL AND LABORATORY STUDIES

- E.N. Iomdina, N.Y. Ignatieva, L.L. Arutyunyan, A.B. Shekhter, E.A. Sergeeva, O.L. Zakharkina, S.I. Anisimov.* A study of collagen and elastin structures of the sclera in glaucoma using nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology, A preliminary report..... 50
- S.V. Milash, E.N. Iomdina.* Possibilities of using an optical Galilei G2 Scheimpflug analyzer in experimental studies.. 59

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- L. A. Svetikova, N. S. Kryachko, S. F. Migal, O. V. Ivanchenko, N. A. Nazarova, N. P. Pureskin, T. M. Sukhankina.* Proteolytic therapy of excessive scarring after glaucoma surgery in a patient with rheumatoid arthritis. A clinical case..... 64
- I.A. Filatova.* Eyelid dirofilariasis: a clinical case 70

REVIEWS

- A.V. Grigoryan, S.G. Toropygin.* Clinical findings and diagnosis of early manifestations of keratoconus 73
- V.V. Neroev, M.V. Zueva, N.M. Maglakelidze.* Pathophysiology of amblyopia: the lateral geniculate body and the visual cortex 81
- I.G. Ovechkin, N.N. Agafonov, N.I. Ovechkin, V.E. Yudin.* Functional correction of the eye in operators engaged in extensive visual work from the viewpoint of modern requirements to medical rehabilitation 90
- Okhotsinskaya T.D.* Modern opportunities of anti-VEGF therapy in the treatment of retinal diseases..... 98

HISTORY OF OPHTHALMOLOGY

- Gregor Wollensak, Felix Muchamedjarow, Elena Iomdina.* Early German-Russian cooperation in ophthalmology ... 103

LETTER TO THE EDITOR

- A.A. Shpak.* Corneal changes in accommodation (a remark on the paper by I.G. Ovechkin et al. The accommodative ability of the eye in patients subjected to cataract phacoemulsification with implantation of monofocal, multifocal or accommodating intraocular lenses 111

Анализ заболеваемости вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата у лиц молодого трудоспособного возраста в Азербайджанской Республике

Р.Б. Агаева

Национальный центр офтальмологии им. академика Зарифы Алиевой, г. Баку, Азербайджан

Представлены результаты анализа заболеваемости вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата у лиц молодого трудоспособного возраста в Азербайджанской Республике за 2007–2010 гг. Данный период характеризуется увеличением показателей заболеваемости и преобладанием близорукости в структуре болезней глаза.

Ключевые слова: молодой возраст, заболеваемость органа зрения, болезни глаза и его придаточного аппарата, инцидентность.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:5–12

Болезни глаза характеризуются высокой распространенностью и являются одной из важнейших проблем всего международного сообщества и в том числе Азербайджанской Республики [1, 2].

Изучение состояния общей заболеваемости вследствие болезней глаза в структуре лиц молодого трудоспособного возраста в целом по республике и на административных территориях за многолетний период доказало свою актуальность, поскольку его результаты являются информационной базой для органов здравоохранения при осуществлении профилактических мероприятий, ранней диагностики и предупреждении осложнений заболеваний глаза [3, 4, 5].

ЦЕЛЬЮ исследования явился анализ заболеваемости вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата в Азербайджанской Республике за 4-летний период (2007–2010 гг.) в целом по республике, а также в территориальном разрезе среди лиц молодого трудоспособного возраста (18–40 лет).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучение распространенности заболеваний органа зрения у лиц молодого возраста (от 18 до 40 лет) в Азербайджанской Республике проводилось в целом

по республике и в ее административных территориях за 4-летний период (2007–2010 гг.). Объектом исследования явилась база данных Национального центра офтальмологии им. акад. З. Алиевой. В работе были применены социально-гигиенический и статистический методы исследования — изучены абсолютные и интенсивные показатели (на 100 тыс. населения) офтальмологической заболеваемости в республике.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.

Анализ заболеваемости вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата выявил значительные изменения по годам. В целом по республике офтальмологическая заболеваемость среди людей молодого возраста (18–40 лет) характеризовалась статистически значимым ($p < 0,05$) увеличением числа случаев заболеваемости — на 16,6 % (от 10 967 случаев в 2007 г. до 12 794 случаев в 2010 г.) (рис. 1).

Интенсивный показатель общей заболеваемости вследствие болезней глаза и его придаточного аппарата у лиц молодого трудоспособного возраста на 100 тыс. населения соответствующего возраста также характеризовался ростом ($p < 0,1$) в целом по республике на 5,5 % (от 565,8 в 2007 г. до 596,7 в 2010 г.).

Динамика случаев распространенности болезней глаза у лиц молодого трудоспособного возраста за 4 исследуемых года, по данным показателей наглядности, характеризовалась уменьшением случаев заболеваемости только в 2008 г., что свидетельствует о росте распространенности заболеваемости в целом. Показатель наглядности имел максимальное значение в 2010 г. (116,7) и минимальное значение в 2008 г. (95,5), что свидетельствует о более выраженном темпе прироста (в 1,2 раза) случаев заболеваемости. Максимальное абсолютное значение — 1 % прироста отмечено в 2010 г. (125,3) как высокое (табл. 1) [3, 4].

В структуре общей заболеваемости органа зрения лиц молодого возраста в республике женщины в 2010 г. составили 45,6 % (рис. 2).

Статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) случаев распространенности заболеваний глаз у лиц молодого трудоспособного возраста отмечено в боль-

шинстве территорий республики. В ряде территорий отмечалось уменьшение случаев заболеваний.

С помощью метода аппроксимации динамического ряда показателей распространенности заболеваний глаз у лиц молодого трудоспособного возраста за 4-летний период получен прогноз заболеваемости на ближайшие годы, свидетельствующий о статистически значимом росте заболеваемости вследствие болезней глаза у лиц молодого возраста (при $R^2 = 0,674$).

В структуре заболеваемости органа зрения среди лиц молодого возраста наибольший удельный вес приходится на катаракту (51,1 %), далее — близорукость (18,6 %), слепота и слабовидение (17,1 %), глаукома (13,2 %) (рис. 3).

Близорукость — распространенное заболевание в основном у лиц молодого трудоспособного возраста. Общая заболеваемость близорукостью характеризуется достоверным ($p < 0,05$) увеличением случаев



Рис. 1. Динамика распространенности первичной глазной заболеваемости болезнью глаза среди молодых лиц в возрасте 18–29 лет в Азербайджане, 2007–2010 гг.

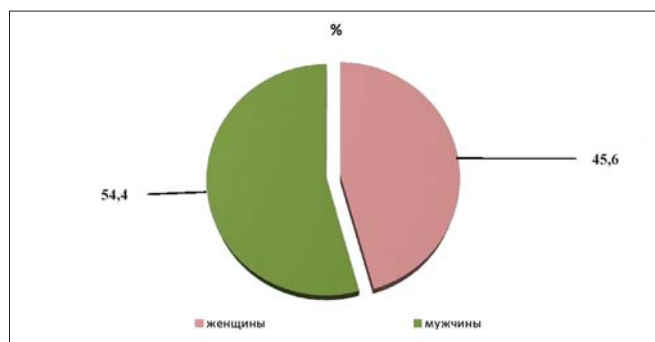


Рис. 2. Распределение случаев общей заболеваемости органа зрения у лиц молодого возраста в Азербайджане по полу, 2010 г.



Рис. 3. Удельный вес случаев офтальмологической заболеваемости лиц молодого возраста (18–40 лет) по нозологическим формам (%).



Рис. 4. Динамика распространенности инцидентности близорукости среди людей молодого возраста (18–40 лет) в Азербайджане, 2007–2010 гг.

Таблица 1. Показатель наглядности динамики распространенности заболеваемости глаз у лиц молодого трудоспособного возраста

Годы наблюдения	Показатель распространенности заболеваемости	Темп роста или убыли		Абсолютное значение 1 % прироста	Показатель наглядности
		абсолютный прирост	темперостроста		
2007	10967				100
2008	10477	–490	–4,5	109,7	95,5
2009	12526	2049	19,6	104,8	114,2
2010	12794	268	2,1	125,3	116,7

на 23,4 % (от 4289 случаев в 2007 г. до 5294 случаев в 2010 г.) (рис. 4).

Показатель общей заболеваемости при близорукости на 100 тыс. населения соответствующего возраста характеризуется достоверным ($p < 0,05$) ростом на 11,6 % (от 221,3 в 2007 г. до 246,9 в 2010 г.)

Динамика показателей распространенности близорукости у лиц молодого трудоспособного возраста в целом за период 2007–2010 гг. свидетельствует о росте показателя заболеваемости, что подтверждается использованием показателя наглядности, свидетельствующего, что только в 2008 г. произошло снижение показателя, впоследствии отмечено его повышение до 123,4. Максимальное значение 1 % прироста отмечено в 2010 г. (табл. 2).

В таблице 3 приведены результаты ранжирования территорий Азербайджанской Республики по показателям близорукости среди лиц молодого возраста (18–40 лет).

Катаракта — наиболее распространенное заболевание, в основном у лиц старшего возраста. У молодых людей она наблюдается относительно редко. Однако, как показал анализ, общая заболеваемость катарактой в республике у лиц молодого трудоспособного возраста характеризуется достоверным ($p < 0,01$) увеличением числа случаев заболеваемости на 57,9 % (от 373 случаев в 2007 г. до 589 случаев в 2010 г.) (рис. 5).

Использование показателя наглядности для оценки динамики заболеваемости катарактой у лиц молодого трудоспособного возраста показало, что за исследуемый период максимальный показатель

наглядности был отмечен в 2009 г. (164,6), темп прироста от исходного был высокий, что характеризует выраженный рост показателей распространенности катаракты (табл. 4).

Показатель общей заболеваемости при катаракте на 100 тыс. населения соответствующего возраста также характеризуется достоверным ($p < 0,01$) ростом на 43,2 % (от 19,2 в 2007 г. до 27,5 в 2010 г.).

Заболеваемость катарактой у лиц молодого трудоспособного возраста наблюдается достаточно редко, поэтому были ранжированы лишь территории с высокими показателями заболеваемости на 100 тыс. населения молодого возраста (табл. 5) [6].

Как видно из таблицы 3, первые 10 ранговых мест по распространенности катаракты среди лиц молодого трудоспособного возраста заняли следующие территории: районы Физулинский (341,0), Кахский (228,2), Агджабединый (106,2), Лачинский (104,4), Белоканский (102,4), Геранбойский (100,8), город Гянджа (95,0), районы Зардобский (86,8), Белосуварский (75,4), Масаллинский (72,4).

Слепота и слабовидение наиболее часто наблюдаются у лиц старшего возраста. У молодых людей они наблюдаются относительно редко. Общая заболеваемость слепотой и слабовидением характеризуется незначительным увеличением числа случаев — на 3,9 % (от 1345 случаев в 2007 г. до 1397 случаев в 2010 г.), однако в ряде территорий отмечено статистически достоверное увеличение случаев заболеваемости ($p < 0,01$) (рис. 6).

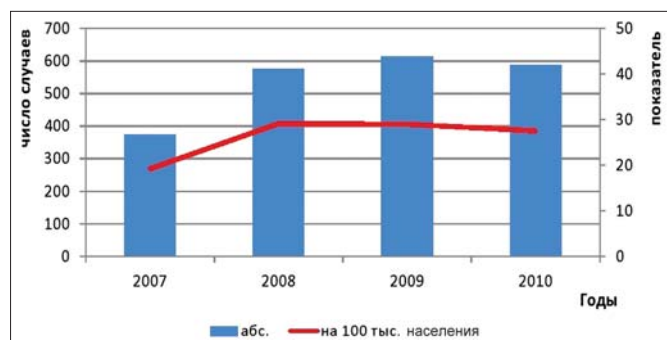


Рис. 5. Динамика распространенности инцидентности катаракты среди лиц молодого возраста (18–40 лет) в Азербайджане, 2007–2010 гг.

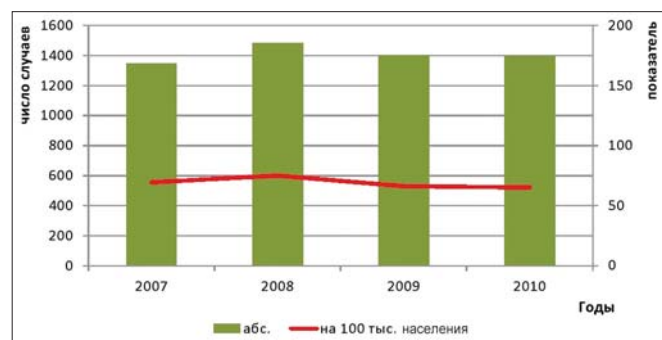


Рис. 6. Динамика распространенности инцидентности слепоты и слабовидения среди лиц молодого возраста (18–40 лет) в Азербайджане, 2007–2010 гг.

Таблица 2. Показатели наглядности динамики случаев распространенности близорукости у лиц молодого трудоспособного возраста

Годы наблюдения	Общее число случаев заболевания	Темп роста или убыли		Абсолютное значение 1 % прироста или убыли	Показатель наглядности
		абсолютный прирост	темп прироста		
2007	4289				100
2008	4242	–47	–1,1	42,9	98,9
2009	5229	987	233,0	42,4	121,7
2010	5294	65	1,2	52,3	123,4

Таблица 3. Ранжирование территорий республики по показателям близорукости у лиц молодого трудоспособного возраста

№	Территория	Показатель распространности заболеваний	№	Территория	Показатель первичной заболеваемости
1	Мингечаур	3593,9	1	Гобустанский	714,1
2	Гобустанский	1366,1	2	Хачмазский	465,5
3	Кахский	1172,7	3	Сумгаит	246,6
4	Хачмазский	909,2	4	Астаринский	228,9
5	Сумгаит	649,4	5	Агдашский	224,0
6	Ширван	619,4	6	Геранбойский	162,1
7	Сабирабадский	483,1	7	Джалилабадский	114,7
8	Астаринский	466,5	8	Гянджа	111,1
9	Геранбойский	390,0	9	Нахичеванская АР	106,0
10	Агдашский	359,3	10	Тер-Терский	105,7
11	Агджабединский	345,9	11	Нафталан	100,0
12	Джалилабадский	344,0	12	Актафинский	99,1
13	Кюрдамирский	333,0	13	Али-Байрамлы	96,9
14	Ярдымлинский	326,6	14	Кедабекский	93,7
15	Белосуварский	329,9	15	Дашкесанский	89,4
16	Гянджа	323,9	16	Лачинский	84,3
17	Физулинский	293,0	17	Баку	81,1
18	Нахичеванская АР	269,2	18	Кюрдамирский	80,9
19	Баку	267,5	19	Мингечаур	73,7
20	Нафталан	249,9	20	Ханларский	61,7
21	Кедабекский	236,6	21	Огузский	67,9
22	Ходжалы	230,2	22	Саатлинский	62,2
23	Шекинский	217,1	23	Ахсуинский	59,1
24	Актафинский	208,6	24	Таузский	55,3
25	Лачинский	192,7	25	Кахский	55,1
26	Бейлаганский	187,9	26	Бейлаганский	53,0
27	Таузский	177,1	27	Ярдымлинский	40,8
28	Ханларский	141,6	28	Исмаиллинский	47,3
29	Белоканский	135,0	29	Масаллинский	39,0
30	Апшеронский	129,8	30	Шекинский	26,1
31	Казахский	117,1	31	Имишлинский	25,5
32	Имишлинский	116,6	32	Шемахинский	19,6
33	Тер-Терский	105,7	33	Девечинский	24,1
34	Исмаиллинский	110,3	34	Агджабединский	24,0
35	Ахсуинский	100,5	35	Зардобский	23,7
36	Саатлинский	93,3	36	Сальянский	19,2
37	Дашкесанский	89,4	37	Белоканский	18,6
38	Масаллинский	89,1	38	Ходжалы	14,4
39	Огузский	88,8	39	Бардинский	17,6
40	Ходжалы	80,4	40	Физулинский	16,0
41	Шабранский	75,4	41	Агдамский	14,1
42	Нефтечалинский	46,2	42	Белосуварский	14,1
43	Шемахинский	44,0	43	Апшеронский	11,0
44	Зардобский	39,5	44	Казахский	9,4
45	Сальянский	32,9	45	Сабирабадский	8,9
46	Бардинский	32,4	46	Нефтечалинский	8,4
47	Агдамский	30,6			
48	Сиязанский	15,6			
49	Геокчайский	7,6			

Таблица 4. Показатели наглядности распространенности катаракты у лиц молодого трудоспособного возраста

Годы наблюдения	Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения	Темп роста или убыли		Абсолютное значение 1 % прироста	Показатель наглядности
		абсолютный прирост	темпер прироста		
2007	373				100
2008	576	203	54,4	3,7	154,4
2009	614	38	6,6	5,8	164,6
2010	589	–25	–4,1	6,1	160,3

Таблица 5. Ранжирование территорий по показателям распространенности первичной заболеваемости катарактой

№	Территория	Показатель распространенности заболеваний	№	Территория	Показатель первичной заболеваемости
1	Физулинский	341,0	1	Кахский	78,7
2	Кахский	228,2	2	Лачинский	68,2
3	Агджабединский	106,2	3	Физулинский	53,3
4	Лачинский	104,4	4	Геранбойский	48,2
5	Белоканский	102,4	5	Ахсуинский	47,3
6	Геранбойский	100,8	6	Зардобский	39,5
7	Гянджа	95,0	7	Гянджа	38,8
8	Зардобский	86,8	8	Саатлинский	20,7
9	Белосуварский	75,4	9	Баку	17,7
10	Масаллинский	72,4	10	Хачмазский	14,5
11	Ахсуинский	59,1	11	Белоканский	14,0
12	Имишлинский	54,7	12	Масаллинский	11,1
13	Сабирабадский	49,2	13	Шекинский	10,9
14	Шекинский	41,2	14	Кедабекский	8,9
15	Баку	40,0	15	Джалилабадский	8,7
16	Хачмазский	36,4	16	Бардинский	5,9
17	Саатлинский	31,1	17	Сабирабадский	4,5
18	Казахский	23,4	18	Имишлинский	1,9
19	Кедабекский	22,3			
20	Джалилабадский	15,1			
21	Бардинский	8,8			
22	Бейлаганский	4,8			
23	Сумгаит	2,7			

Использование показателя наглядности для оценки динамики роста показателей распространенности слепоты у лиц молодого трудоспособного возраста показывает, что за исследуемый период дважды отмечалось снижение случаев заболеваемости, однако они не достигали исходного уровня, что свидетельствует в целом о росте случаев заболеваемости. Максимальный показатель роста отмечен в 2008 г. (109,1) (табл. 6).

Показатель общей заболеваемости при слепоте и слабовидении на 100 тыс. населения соответствующего возраста характеризуется снижением на 6,2 % (от 69,4 в 2007 г. до 65,1 в 2010 г.). Однако в ряде территорий отмечается значительное увеличение этого показателя (табл. 7).

Заболеваемость глаукомой среди лиц молодого возраста наблюдается относительно редко и в основном на отдельных территориях республики. В целом

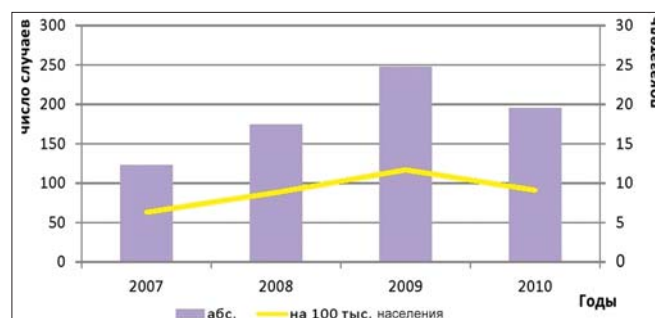


Рис. 7. Динамика распространенности инцидентности глаукомы среди лиц молодого возраста (18–40 лет) в Азербайджане, 2007–2010 гг.

по республике за четыре года число случаев распространенности заболевания глаукомой составило 740, за этот период отмечается увеличение их числа на 58,5 % (от 123 случаев в 2007 г. до 195 слу-

Таблица 6. Показатели наглядности динамики случаев распространенности слепоты у лиц молодого трудоспособного возраста

Годы наблюдения	Общее число случаев заболевания	Темп роста или убыли		Абсолютное значение 1 % прироста или убыли	Показатель наглядности
		абсолютный прирост	температура прироста		
2007	1345				100
2008	1482	137	10,2	13,4	109,1
2009	1401	–81	–5,5	14,8	104,2
2010	1397	–4	–0,3	14,0	103,9

Таблица 7. Ранжирование территорий по распространенности слепоты у лиц молодого трудоспособного возраста

№	Территория	Показатель распространенности заболеваний	№	Территория	Показатель первичной заболеваемости
1	Мингечаур	919,1	1	Сумгаит	206,1
2	Ярдымлинский	376,4	2	Имишлинский	83,8
3	Кахский	362,0	3	Хызынский	76,0
4	Агджабединский	328,8	4	Ярдымлинский	72,6
5	Сумгаит	322,0	5	Мингечаур	69,4
6	Сабирабадский	308,6	6	Масаллинский	61,3
7	Физулинский	255,7	7	Кахский	55,1
8	Лачинский	220,8	8	Физулинский	42,6
9	Ширван	207,7	9	Саатлинский	41,4
10	Бейлаганский	168,6	10	Геранбойский	30,7
11	Имишлинский	142,1	11	Шекинский	28,2
12	Масаллинский	139,3	12	Сабирабадский	26,8
13	Шекинский	108,5	13	Аджикабульский	25,3
14	Хызынский	94,4	14	Шемахинский	17,1
15	Белоканский	55,9	15	Гянджа	16,1
16	Саатлинский	62,2	16	Бейлаганский	14,5
17	Ходжалы	57,5	17	Хачмазский	14,5
18	Геранбойский	57,0	18	Али-Байрамлы	10,8
19	Ходжалы	48,3	19	Баку	9,1
20	Баку	38,8	20	Кедабекский	8,9
21	Гянджа	41,5	21	Нахичеванская АР	6,2
22	Аджикабульский	37,9	22	Агджабединский	3,4
23	Хачмазский	36,4	23		
24	Шемахинский	31,8	24		
25	Апшеронский	33,0	25		
26	Кедабекский	22,3	26		
27	Нахичеванская АР	17,7	27		
28	Бардинский	8,8	28		
29	Белосуварский	9,4	29		

чаев в 2010 г.) и в основном отмечается в городах Баку — увеличение на 26,1 % (от 65 до 82), Гянджа — на 53,3 % (от 30 до 46) (рис. 7).

Показатель общей заболеваемости глаукомой на 100 тыс. населения молодого трудоспособного возраста характеризовался статистически достоверным увеличением ($p < 0,01$) на 44,4 % (от 6,3 в 2007 г. до 9,1 в 2010 г.).

Динамика случаев распространенности глаукомы у лиц молодого трудоспособного возраста с учетом показателей наглядности за 4 года

характеризовалась уменьшением их числа только в 2010 г., что свидетельствует о росте распространенности глаукомы в целом. Показатель наглядности имел максимальное значение в 2009 г. (198,4), что свидетельствует о выраженном темпе прироста случаев глаукомы. Максимальное абсолютное значение 1 % прироста отмечено в 2010 г. (2,5) как невысокое (табл. 8).

Ранжирование территорий по выраженности показателей заболеваемости вследствие глаукомы

Таблица 8. Показатели наглядности динамики глаукомы у лиц молодого трудоспособного возраста

Годы наблюдения	Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения	Темп роста или убыли		Абсолютное значение 1 % прироста	Показатель наглядности
		абсолютный прирост	темп прироста		
2007	125				100
2008	174	49	39,2	1,2	139,2
2009	248	74	42,5	1,7	198,4
2010	195	–53	–21,4	2,5	156,0

Таблица 9. Ранжирование территорий по показателям заболеваемости глаукомой лиц молодого трудоспособного возраста

№	Территория	Показатель распространенности заболеваний	№	Территория	Показатель первичной заболеваемости
1	Уджарский	101,2	1	Кахский	86,6
2	Кахский	86,6	2	Гянджа	34,8
3	Гянджа	61,6	3	Уджарский	21,3
4	Огузский	41,4	4	Огузский	20,7
5	Имишлинский	21,9	5	Имишлинский	10,9
6	Агджабединский	20,5	6	Баку	7,7
7	Баку	16,7	7	Хачмазский	7,3
8	Гек-Гельский	14,5	8	Агджабединский	3,4
9	Саатлинский	13,4	9	Бардинский	2,9
10	Геранбойский	13,1	10	Сабирабадский	2,7
11	Кюрдамирский	12,0	11	Шекинский	2,2
12	Шамкирский	6,5			
13	Бардинский	5,9			
14	Сабирабадский	5,5			
15	Казахский	4,7			
16	Джалилабадский	2,2			
17	Сумгаит	1,3			

у лиц молодого трудоспособного возраста представлено в таблице 9. Поскольку у лиц молодого трудоспособного возраста глаукома встречается достаточно редко, анализировались только территории с максимальными показателями заболеваемости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, показатели заболеваемости органа зрения среди лиц молодого трудоспособного возраста (18–40 лет) относительно невысокие, характеризуются умеренным ростом, преобладанием близорукости в качестве ведущей патологии с относительно высокими показателями общей офтальмологической заболеваемости, что свидетельствует о необходимости проведения ранней диагностики данной патологии, тщательного диспансерного наблюдения для предупреждения ее прогрессирования.

Литература

1. Агаева Р.Б., Касимов Э.М. Современные проблемы организации офтальмологической помощи населению (обзор литературы). Офтальмология. 2011; 2(6): 109–21.
2. Ибрагимова К.Ш., Керимова Н.К., Керимов К.Т. Медико-социальные аспекты инвалидности вследствие глаукомы в Азербайджанской Республике. Офтальмология. 2012; 8: 76–80.
3. Керимов К.Т., Рустамова Н.М., Керимова Нар. К. и др. Теоретическая концепция о комплексной системе реабилитации инвалидов вследствие патологии органа зрения в Азербайджанской Республике. Офтальмология. 2010; 4: 52–7.
4. Керимов К.Т., Рустамова Н.М., Керимова Нар. К., Султанова А.И., Керимова Н.К. Динамика первичной инвалидности вследствие патологии органа зрения в Азербайджанской Республике. Офтальмология. 2010; 3: 73–7.
5. Скоробогатова Е.С., Керимова Н.К. Динамика первичной инвалидности по зрению вследствие патологии хрусталика в Азербайджанской Республике. Вестник Всероссийского общества специалистов по медико-социальной экспертизе, реабилитации и реабилитационной индустрии. 2009; 3: 81–4.

An analysis of general morbidity of the eye and adnexa in employable young people in the Azerbaijan Republic

R.B. Aghayeva

National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Aliyeva, Baku
renarint3@yahoo.com

The study focused on the analysis of general morbidity of the eye and adnexa in employable young people in the Azerbaijan Republic for the 4-year period, which is characterized by a growth in indicators and prevalence of myopia in the structure of eye diseases.

Keywords: young age, general morbidity, diseases of eye and adnexa, dynamics for 2007–2010.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:5–12

References

1. Aghayeva R.B., Gasimov E.M. Modern problems of organizing ophthalmic care for the population (review of the literature). Oftalmologiya. 2011; 2(6): 109–21 (in Russian).
2. Ibraghimova K.Sh., Kerimova N.K., Kerimov K.T. Medical and social aspects of disability due to glaucoma in the Azerbaijan Republic. Oftalmologiya. 2012; 8: 76–80 (in Russian).
3. Kerimov K.T., Rustamova N.M., Kerimova Nar. K. et al. The theoretical concept of an integrated rehabilitation system of the disabled as a result of eye pathology in the Azerbaijan Republic. Oftalmologiya. 2010; 4: 52–7 (in Russian).
4. Kerimov K.T., Rustamova N.M., Kerimova Nar. K., Sultanova A.I., Kerimova N.K. Dynamics of primary disability due to eye pathology in the Azerbaijan Republic. Oftalmologiya. 2010; 3: 73–7 (in Russian).
5. Skorobogatova E.S., Kerimova N.K. Dynamics of primary eye disability due to the pathology of the lens in the Azerbaijan Republic. Vestnik Vserossiiskogo obshchestva specialistov po mediko-socialnoi reabilitatsii i reabilitatsionnoi industrii. 2009; 3: 81–4 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: AZ1114, Азербайджан, г. Баку, ул. Джавадхана, 32/15.
renarint3@yahoo.com

ЧТО ТАКОЕ ОЗУРДЕКС?

(дексаметазон 0,7 мг) имплантат для интравитреального введения



Длительное улучшение зрения после одной инъекции

[Haller 2010, Haller 2011, Lowder 2011]

Первая линия терапии для лечения макулярного отека вследствие окклюзии центральной вены сетчатки или ее ветвей

[Coscas et al. 2011]

Получить дополнительную информацию, сообщить о нежелательной реакции при применении, а также направить претензию к качеству продукции можно по адресу: ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.» Российская Федерация, 115191, г. Москва, Холодильный переулок, д. 3, корп. 1, стр. 4, по телефону: 8-800-250-98-25 (звонок по России бесплатный), по факсу: 8-800-250-98-26, по электронной почте: MW-MedInfo@Allergan.com

Озурдекс (дексаметазон 0,7 мг) имплантат для интравитреального введения – ЛП-001913, «Аллерган Фармасьютикэлз Айэрлэнд», Ирландия

ООО «Аллерган СНГ С.А.Р.Л.», 109004, г. Москва, ул. Станиславского, дом 21, строение 2, тел.: +7 (495) 974 03 53
www.allergan.com/allergan.ru

RU/0596/2014

Озурдекс
(дексаметазон 0,7 мг) имплантат
для интравитреального введения

ALLERGAN
ophthalmology

О персистирующих эрозиях роговичного трансплантата (сообщение 1)

П.В. Макаров, А.Э. Кугушева, Е.В. Ченцова, О.С. Слепова

ФБГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Работа посвящена определению факторов риска развития персистирующих эрозий роговичного трансплантата, изучению характера их течения и оценке влияния на исходы сквозной кератопластики высокого риска. Авторами впервые введены термины, характеризующие различные типы персистирующих эрозий: первично персистирующая эрозия трансплантата роговицы (ППЭР) — эпителиальный дефект, сохранявшийся более 10 дней после операции вплоть до месяца; длительно первично персистирующая эрозия трансплантата роговицы (ДППЭР) — эрозия, сохранявшаяся более месяца после операции; персистирующая эрозия трансплантата роговицы (ПЭР) — эрозия, возникшая спустя время после нормального завершения эпителизации (в сроки до 10 дней после кератопластики), в том числе ПЭР ранние и ПЭР отдаленные — возникшие впервые до 6 мес. или после 6 мес. соответственно; рецидив персистирующей эрозии роговичного трансплантата (РПЭР) — повторно возникающая ПЭР вне зависимости от сроков после операции. Доказана роль различных типов персистирующих эрозий в неудачах кератопластики высокого риска.

Ключевые слова: персистирующая эрозия роговичного трансплантата, кератопластика высокого риска, иммуносупрессия, противовирусная терапия.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:13–18

В последние десятилетия результаты пересадки роговицы значительно улучшились благодаря внедрению новых технологий — эндокератопластике, совершенствованию микрохирургической техники и использованию иммуносупрессивной терапии [1–3]. Однако в ряде случаев функциональный и биологический исходы пересадки роговицы не удовлетворяют ни хирурга, ни пациента. По данным различных авторов, основными причинами неудач после кератопластики (КП) являются: декомпенсация эндотелия с последующей реакцией отторжения (17,3–49,5 %), вторичная глаукома (4,7–25,5 %), рецидив основного заболевания (10,3 %), инфекционные осложнения (5,8–8,4 %), стойкий эпителиальный дефект трансплантата (3,4–5,6 %), травма (3,7 %), несостоятельность роговичных швов (1,6 %) [1, 4–6]. Частота развития язв роговичного трансплантата, десцеметоцеле, перфораций варьирует от 9 до 37,9 % при бактериальных язвах, а при ожоговых бельмах достигает 76 % случаев [3, 7–9].

Известно, что на процесс эпителизации и приживления кератотрансплантата влияют многие факторы, в том числе: послеожоговая или послево-спалительная васкуляризация ложа трансплантата,

уже проведенные ранее кератопластики, послеоперационные осложнения (контакт трансплантата с ИОЛ или стекловидным телом в афакичных глазах, увеит, возникновение или обострение глаукомы), рецидивы герпетического кератита, рубцовая деформация век, нарушение состояния слезной пленки, наследственные дистрофии роговицы.

Вопросы о роли персистирующих эрозий кератотрансплантата, а также само понятие как самостоятельный клинический показатель в литературе обсуждаются крайне редко.

R. Phister (1992) и K. Tsubota (1999) и соавт. рассматривают персистирующий эпителиальный дефект как истончение эпителиального слоя, которое сохраняется более 2 недель, несмотря на проводимое лечение [10, 11].

J. Shimazaki и соавт. (2006) персистирующей эрозией трансплантата роговицы (ПЭР) называют эпителиальный дефект, сохраняющийся более 8 дней после КП. Авторы полагают, что основной причиной ПЭР у пациентов без патологии лимбальной зоны является токсическое воздействие препаратов, в большей степени капель Диклофенак. При их применении частота ПЭР возросла с 12 до 42 % [12].

В то же время имеются единичные сообщения об участии в развитии эрозии и других факторов, в том числе герпетической инфекции, иммуносупрессии циклоспорином А (ЦСА) [13–15].

Известно, что при длительном отсутствии эпителиального покрова в роговице нарушаются метаболические процессы, задерживается синтез белка и гликозаминогликанов, повышается активность протеолитических ферментов, чем поддерживается воспалительная реакция с прогрессирующими явлениями аутоенсибилизации и аутоинтоксикации, замедляющими восстановительные процессы. В конечном итоге эти патологические явления могут привести к расплавлению или изъязвлению роговицы, вплоть до ее перфорации. Естественно предположить, что аналогичные нарушения могут иметь место и при отсутствии или длительной незавершенности эпителизации кератотрансплантата [16, 17].

Таким образом, в литературе встречаются единичные публикации, касающиеся замедленной эпителизации роговичного трансплантата и возможного влияния данного фактора на исходы КП. Однако четкие клинические характеристики этого отягощающего фактора отсутствуют, целенаправленные исследования, посвященные выяснению причин развития эрозий и язв трансплантата, не проводились, вопрос о необходимости и подходах к их профилактике не рассматривался.

ЦЕЛЬ работы — изучение характера течения персистирующих эрозий трансплантата и их влияния на исходы сквозной кератопластики высокого риска (КВР).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена в отделе травматологии, реконструктивной хирургии и глазного протезирования. Под нашим наблюдением находилось 79 пациентов (107 глаз/случаев) с бельмами III–IV категории, язвами роговицы различной этиологии, поступивших для плановой и экстренной КП. По тяжести клинического состояния глаза все пациенты были отнесены к категории КВР.

Основной патологией, приведшей к помутнению или деструкции роговицы, было воспаление вследствие инфекционного поражения — 78 случаев (73 %), в 29 случаях — ожоговая травма (27 %). В 54 случаях (50,5 %) на момент КП имел место острый деструктивный процесс в виде язвы или перфорации роговицы или роговичного трансплантата (табл. 1).

Планируемая операция стала 1-й пересадкой роговицы в 58 случаях (54,2 %), 2-й — в 33 (30,8 %), 3-й — в 12 (11,2 %), 4-й — на 4 глазах (3,7 %), т. е. почти в половине случаев (всего 49; 45,8 %) проводилась рекератопластика. В 21 из 49 случаев (42,8 %) операцию проводили в сроки до года после предыдущей пересадки в связи с угрозой или свершившейся перфорацией трансплантата. Всем больным была

проведена сквозная КП, в том числе: субтотальная — 85 глаз (79,4 %), тотальная — 17 (15,9 %), частичная — 5 (4,7 %). У 13 пациентов (12,2 %) использовали роговицу, консервированную методом лиофилизации на силикагеле, в 94 случаях (87,8 %) — методом В.П. Филатова (нативная). Эпителий с нативного трансплантата, как правило, не удаляли (77 случаев; 72 %).

МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Все пациенты после операции получали общепринятое медикаментозное лечение (антибактериальная, противовоспалительная терапия местно и системно, стимуляторы регенерации). В течение длительного срока (до года) проводили местную иммуносупрессию (инъекции, затем инстилляцией дексаметазона). 27 пациентов на фоне традиционной терапии принимали иммуносупрессивный препарат Циклоспорин А (ЦСА) в дозе 3 мг/кг веса в сутки. Длительность курса и динамику снижения дозировки препарата корректировали на основании результатов клинко-иммунологического мониторинга, предложенного П.В. Макаровым и соавт. и О.С. Слеповой и соавт. [18, 19].

Офтальмологическое обследование больных включало традиционные методы: визометрию, определение светопроекции; тонометрию; биомикроскопию; планиметрию (флуоресцеиновую пробу); эхографические и электрофизиологические исследования.

Анализ зависимости исходов КП от динамических показателей эпителизации роговичного трансплантата проводился ретроспективно. Сроки наблюдения большинства пациентов составили от 7 мес. до 3 лет и более (90 случаев, 84,1 %).

Таблица 1. Распределение случаев по этиологии, остроте патологического процесса и степени помутнения роговицы

Причина поражения роговицы	Острота патологического процесса	Число случаев	
		число	%
Воспаление	Язва роговицы	15	14,0
	Перфорация роговицы	16	15,0
	Бельмо (III–IV категории)	18	17,0
	Язва кератотрансплантата	6	5,6
	Перфорация кератотрансплантата	10	9,4
	Мутный трансплантат	13	12,0
	Всего	78	73,0
Ожоги	Язва роговицы	3	2,8
	Перфорация роговицы	1	0,9
	Бельмо (III–IV категории)	19	17,7
	Язва кератотрансплантата	2	1,9
	Перфорация кератотрансплантата	0	0
	Мутный трансплантат	4	3,7
	Всего	29	27,0
Всего		107	100

Статистическая обработка полученных данных проведена по программе «Биостат-1999»; использовали критерии χ^2 , Фишера, Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Для оценки динамики эпителизации трансплантата после КП и роли данного фактора в развитии осложнений нами ретроспективно были впервые введены следующие термины: *первично персистирующая эрозия трансплантата роговицы* (ППЭР) — эпителиальный дефект, сохранявшийся более 10 дней после операции вплоть до месяца; *длительно первично персистирующая эрозия трансплантата роговицы* (ДППЭР) — эрозия, сохранявшаяся более месяца после операции; *персистирующая эрозия трансплантата роговицы* (ПЭР) — эрозия, возникшая спустя время после нормального завершения эпителизации (в сроки до 10 дней после КП), в том числе ПЭР *ранние* и ПЭР *отдаленные* — возникшие впервые до 6 мес. или после 6 мес. соответственно; *рецидив персистирующей эрозии роговичного трансплантата* (РПЭР) — повторно возникшая ПЭР вне зависимости от сроков после операции.

Ретроспективный анализ показал, что частота ППЭР после КВР достигала 30 % случаев и во многом определяла характер течения послеоперационного периода и исход операции. Изъязвления и перфорации трансплантата в этих случаях имели место в 28,1 %, мутное приживление — в 40,6 %. В случаях завершения эпителизации трансплантата к 5-му дню после операции (без ППЭР) аналогичные осложнения и исходы наблюдались значительно реже — в 8,4 и 18,4 % соответственно ($p < 0,05$). В целом эти данные свидетельствуют о достоверном влиянии скорости эпителизации трансплантата на исходы КП (рис. 1, 2).

Частота развития осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде также напрямую зависела от скорости эпителизации и достигала максимума у пациентов с ППЭР в первые 6 мес. (рис. 3).

Исследования показали, что острота патологического процесса роговицы является фактором риска развития осложнений и неудач КП. Экстренная КП по поводу язвы, перфорации сопровождалась более частым возникновением ППЭР (46,3 %) и РПЭР (20,4 %) по сравнению с плановыми операциями — 30,2 и 9,4 % соответственно (табл. 2). В частности, при выполнении КП на фоне ожоговой болезни, системных заболеваний частота рецидивов ПЭР достигала 100 %. После КП по поводу инфекционного деструктивного процесса эрозии впоследствии возникли в 51 % (в 24 случаях из 47).

В то же время этиология бельма существенно не влияла на послеоперационный период и исходы КП: своевременное завершение эпителизации и отсутствие ПЭР в дальнейшем, как при воспалительной этиологии бельма, так и при ожоговой, наблюдались

примерно с одинаковой частотой — 58,9 и 55,2 % случаев соответственно (табл. 3).

Рутинная манипуляция удаления эпителия с роговичного трансплантата, по нашим данным, значительно ухудшала процессы репарации, увеличивала частоту ППЭР, эпителизация трансплантата завершалась позже (на 6–10-й день после операции, 53,3 %), а прозрачное приживление наблюдалось

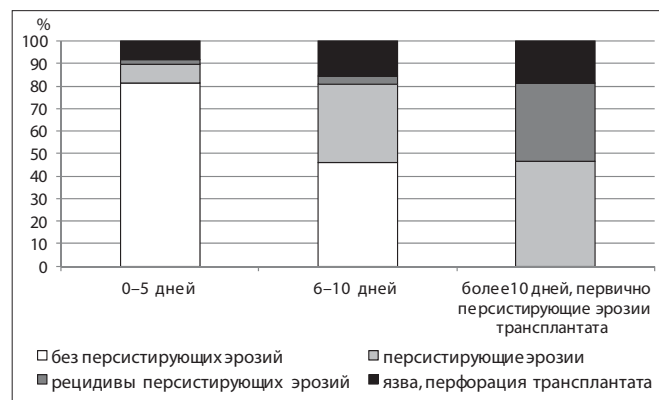


Рис. 1. Зависимость характера течения послеоперационного периода от скорости эпителизации трансплантата.

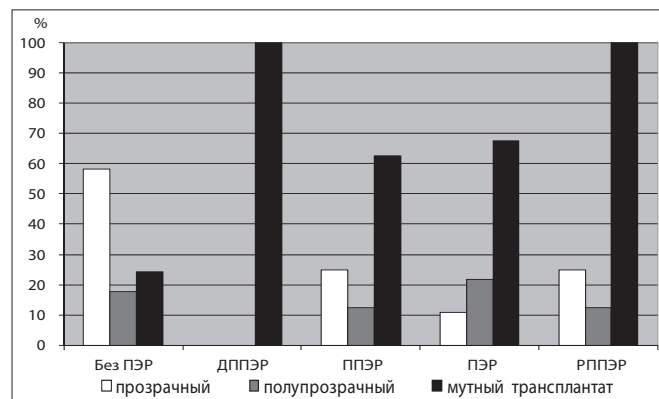


Рис. 2. Зависимость отдаленных результатов кератопластики от наличия и типа ПЭР.

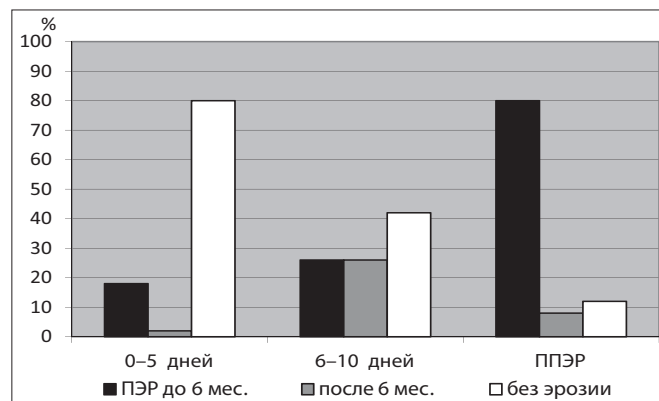


Рис. 3. Сроки завершения эпителизации трансплантата и частота развития осложнений в раннем и отдаленном послеоперационном периоде.

Таблица 2. Характер течения послеоперационного периода при различной остроте предоперационного патологического процесса в роговице

Характер осложнений	Экстренные операции		Плановые операции (n = 53)
	язвы (n = 27)	перфорации (n = 27)	
Без персистирующих эрозий трансплантата	11/27 (40,7 %)	14/27 (51,9 %)	37/53 (69,81)
Длительно первично персистирующие эрозии трансплантата	4/27 (14,8 %)	4/27 (14,8 %)	0/53
Персистирующие эрозии трансплантата ранние, в т. ч. после первично персистирующих эрозий	9/27 (33,3 %)	7/27 (25,9 %)	11/53 (20,8 %)
Персистирующие эрозии трансплантата отдаленные, в т. ч. после первично персистирующих эрозий	3/27 (11,1 %)	2/27 (7,4 %)	5/53 (9,4 %)
Рецидивы персистирующих эрозий трансплантата (всего после ранних и отдаленных персистирующих эрозий)	5/12 (41,6 %)	6/9 (66,7 %)	5/16 (31,3 %)

Таблица 3. Характер течения послеоперационного периода при различной этиологии поражения роговицы до кератопластики

Характер осложнений	Этиология поражения роговицы		Всего 107 случаев
	Воспаление 78 случаев	Ожоги 29 случаев	
Без персистирующих эрозий трансплантата	46/78 (58,9 %)	16/29 (55,2 %)	62/107 (57,9 %)
Длительно персистирующие эрозии трансплантата	4/78 (5,1 %)	4/29 (13,8 %)	8/107 (7,5 %)
Персистирующие эрозии трансплантата ранние, в т. ч. после первично персистирующих эрозий	21/78 (26,9 %)	6/29 (20,7 %)	27/107 (25,2 %)
Персистирующие эрозии трансплантата отдаленные, в т. ч. после первично персистирующих эрозий	7/78 (8,9 %)	3/29 (10,4 %)	10/107 (9,3 %)
Рецидивы персистирующих эрозий трансплантата (всего после ранних и отдаленных персистирующих эрозий)	10/28 (35,7 %)	6/9 (66,7 %)	16/37 (43,2 %)

реже (15,6 %), чем при сохраненном эпителии (23,3 и 66,8 % соответственно). Мы полагаем, что в условиях современной иммуносупрессивной терапии деэпителизация трансплантата нецелесообразна. Отсутствие эпителия на трансплантате перед операцией является фактором риска развития осложнений, требующим проведения профилактических мероприятий.

Общепринято мнение, что каждая последующая КП является менее благоприятной. Однако в наших исследованиях мы не нашли этому подтверждения: частота удачной трансплантации после 1-й пересадки составила 60,3 %, после 2-й — 33,3 %, после 3-й — 66,7 %, после 4-й — 75 %. Мы полагаем, что это явилось следствием проведения строго индивидуальной предоперационной, интраоперационной и послеоперационной лечебной тактики при повторной КП.

Большой диаметр трансплантата (более 9 мм) и консервация его методом лиофилизации также является фактором риска нарушения эпителизации. В этих случаях КП всегда сопровождалась ППЭР, ДППЭР, РПЭР в течение всего срока наблюдения (до 2 лет).

Анализ результатов применения ЦСА показал, что используемая нами схема иммуносупрессии, значительно улучшая отдаленные результаты КВР, может быть и фактором риска развития ПЭР: прием препарата (в стандартной дозе) увеличивал частоту случаев ППЭР и РПЭР (рис. 4). Учитывая результаты использованных нами лабораторных исследований, мы полагаем, что это может быть связано с активацией вирусной инфекции организма и отсутствием противовирусной терапии (ПВТ).

Таким образом, проведенные исследования позволяют сделать следующие **выводы**:

1. ПЭР, возникающие у больных, перенесших КВР, значительно (в целом на 43,4 %) повышают частоту неблагоприятных исходов хирургического лечения. При развитии данного осложнения в раннем послеоперационном периоде (до 6 мес. после операции) мутное приживление кератотрансплантата отмечается реже (63 %, в сравнении с 80 % в отдаленном послеоперационном периоде).

2. Клиническими факторами, способствующими возникновению ПЭР и их рецидивов после

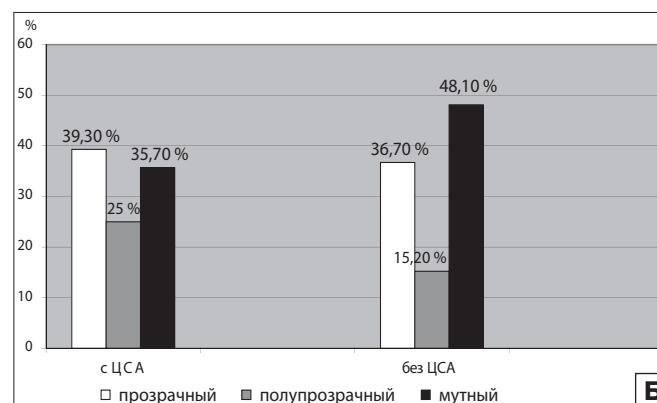
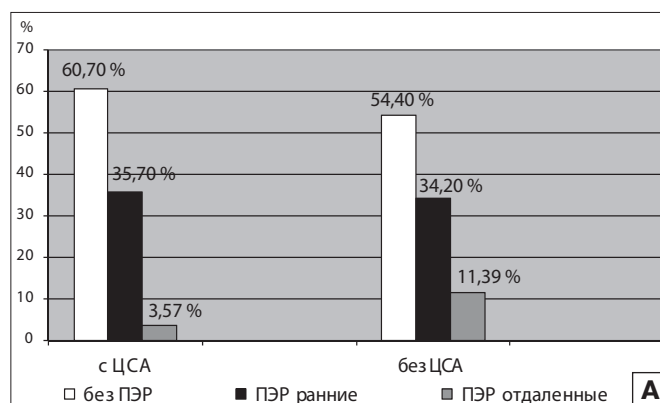


Рис. 4. А – влияние иммуносупрессии ЦСА на развитие ПЭР после КВР. Б – влияние иммуносупрессии ЦСА на исходы (состояние трансплантата) КВР.

КВР, являются: острота патологического процесса в роговице до операции, удаление эпителия с роговицы донора перед пересадкой ее реципиенту; большой диаметр лиофилизированного трансплантата роговицы, отсутствие эпителизации более 10 дней; применение ЦСА без противовирусного прикрытия.

3. Выделение различных типов персистирующих эрозий в зависимости от их динамических показателей и степени влияния на исходы операции может иметь существенное значение в разработке профилактических и лечебных мероприятий послеоперационного периода при КВР.

Литература

1. *Балаян Т.Г.* Дифференцированная тактика иммуносупрессивного лечения при кератопластике высокого риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008.
2. *Каспаров А.А., Аладинская И.В.* О возможностях иммуносупрессивной терапии при реконструктивной кератопластике. Вестник офтальмологии. 2002; 118 (4): 16–8.
3. *Price M.O., Giebel A.W., Fairchild K.M. et al.* Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. Ophthalmology. 2009; 116: 2361–8.
4. *Соловьева А.В.* Дифференцированная тактика комплексного лечения ожоговой болезни глаз, осложненной вторичной глаукомой: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2013.
5. *Чернетский И.С.* Оптимизация отдаленных результатов лечения особо тяжелых глаз на основе рациональной схемы хирургической реабилитации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. 2009.
6. *Fasolo A., Capuzzo C., Fornea M. et al.* Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty: 5-year follow-up from the corneal transplant epidemiological study, Cornea. 2011; 3: 1328–35.
7. *Нероев В.В., Гундорова Р.А., Макаров П.В. и др.* Ожоги глаз. Руководство для врачей. Москва; 2013.
8. *Keay L.* Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. Ophthalmology. 2006; 113 (1): 109–16.
9. *Maier P., Bohringer D., Reinhard T.* Clear graft survival and immune reactions following emergency keratoplasty. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2007; 245: 351–9.
10. *Phister R.R.* Clinical measures to promote corneal epithelial healing. Acta Ophthalmol. Suppl. 1992; 202: 73–83.
11. *Tsubota K., Goto E., Shimmura S. et al.* Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999; 106: 1984–9.
12. *Shimazaki J., Saito H., Yang Yao Yung, Toda I.* Persistent epithelial defect following penetrating keratoplasty: an adverse effect of diclofenac eye drops. Cornea. 1995; 14(6): 623–7.
13. *Berman M.* The pathogenesis of corneal epithelium defects. Acta Ophthalmol. 1989; 67 (192): 55–64.
14. *Dohlman Ch.* The function of the corneal epithelium in health and disease. The Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture. Invest. Ophthalmol. 1971; 10: 383–407.
15. *Kim T., Palay D.A., Lynn M.* Donor factors associated with epithelial defects after penetrating keratoplasty. Cornea. 1996; 15(5): 451–6.
16. *Meyer R.F., Bobb K.C.* Corneal epithelium in penetrating keratoplasty. Am. J. Ophthalmol. 1980; 90: 142–7.
17. *Nelson J.D.* Epithelial problems. In: Brightbill F.S., ed. Corneal surgery: theory, technique and tissue. St. Louis: Mosby; 1993: 235–46.
18. *Макаров П.В., Балаян Т.Г., Оганесян О.Г. и др.* Исследование эффективности применения циклоспорина А у больных с высоким риском отторжения кератотрансплантата. Сообщение 1. Результаты клинического мониторинга. Вестник офтальмологии. 2007; 123 (4): 14–9.
19. *Слепова О.С., Быковская Г.Н., Макаров П.В. и др.* Исследование эффективности применения циклоспорина А у больных с высоким риском отторжения кератотрансплантата. Сообщение 2. Иммунологический контроль лечения. Вестник офтальмологии. 2007; 123 (4): 19–22.

On persistent erosions of the corneal transplant (Part 1).

P.V. Makarov, A.E. Kugusheva, E.V. Chentsova, O.S. Slepova

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
makarovpavel61@mail.ru

The paper is focused on risk factors of persistent erosion development in high-risk penetrating keratoplasty. The authors introduced new terms characterizing the different types of persistent erosions: primary persisting corneal transplant erosion for the epithelial defect persisting for more than 10 days to 1 month after the surgery; lasting primary persisting corneal transplant erosion, for the erosion persisting for more than 30 days after the surgery; persisting corneal transplant erosion – erosion that occurs soon after normal complete epithelialization, (10 days or less after keratoplasty), including early persisting corneal transplant erosion (one emerging 6 months after the surgery or earlier) and remote persisting corneal transplant erosion (emerging 6 months or later); recurrent persisting corneal transplant erosion (one which emerged for the second time regardless of the time elapsed after surgery). The role played by different types of persisting erosions in the outcome of high-risk keratoplasty is determined.

Keywords: persisting corneal transplant erosion, high-risk keratoplasty, immunosuppression, antiviral therapy

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:13–8:

References

1. Balayan T.G. Differentiated tactics of immunosuppressive treatment after high-risk keratoplasty. Candidate diss. med. science. Moscow; 2008.
2. Kasparov A.A., Aladinskaya I.V. About the possibilities of immunosuppressive therapy after reconstructive keratoplasty. Vestnik Oftal'mologii. 2002; 118(4): 16–8.
3. Price M.O., Giebel A.W., Fairchild K.M. et al. Descemet's membrane endothelial keratoplasty: prospective multicenter study of visual and refractive outcomes and endothelial survival. Ophthalmology. 2009; 116: 2361–8.
4. Solovieva A.V. Differentiated tactics of comprehensive treatment of eye burn disease, complicated by secondary glaucoma. Candidate diss. med. science. Moscow; 2013.
5. Chernetsky I.S. Optimization of remote treatment results of severe burned eyes based on rational scheme of surgical rehabilitation. Candidate diss. med. science. Moscow; 2009.
6. Fasolo A., Capuzzo C., Fornea M. et al. Risk factors for graft failure after penetrating keratoplasty: 5-year follow-up from the corneal transplant epidemiological study, Cornea. 2011; 3: 1328–35.
7. Neroev V.V., Gundorova R.A., Makarov P.V. et al. Eye burn trauma. Textbook for physicians. Moscow; 2013.
8. Keay L. Microbial keratitis predisposing factors and morbidity. Ophthalmology. 2006; 113 (1): 109–16.
9. Maier P., Bohringer D., Reinhard T. Clear graft survival and immune reactions following emergency keratoplasty. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2007; 245: 351–9.
10. Phister R.R. Clinical measures to promote corneal epithelial healing. Acta Ophthalmol. Suppl. 1992; 202: 73–83.
11. Tsubota K., Goto E., Shimmura S. et al. Treatment of persistent corneal epithelial defect by autologous serum application. Ophthalmology. 1999; 106: 1984–9.
12. Shimazaki J., Saito H, Yang Yao Yung, Toda I. Persistent epithelial defect following penetrating keratoplasty: an adverse effect of diclofenac eye drops. Cornea. 1995; 14(6): 623–7.
13. Berman M. The pathogenesis of corneal epithelium defects. Acta Ophthalmol. 1989; 67(192): 55–64.
14. Dohlman Ch. The function of the corneal epithelium in health and disease. The Jonas S. Friedenwald Memorial Lecture. Invest. Ophthalmol. 1971. 10: 383–407.
15. Kim T., Palay D.A., Lynn M. Donor factors associated with epithelial defects after penetrating keratoplasty. Cornea. 1996; 15 (5): 451–6.
16. Meyer R.F., Bobb K.C. Corneal epithelium in penetrating keratoplasty. Am. J. Ophthalmol. 1980; 90: 142–7.
17. Nelson J.D. Epithelial problems. In: Brightbill F.S., ed. Corneal surgery: theory, technique, and tissue. St. Louis: Mosby; 1993: 235–46.
18. Makarov P.V., Balayan T.G., Oganessian O.G. et al. The study of Ciclosporine-A effectiveness for the treatment of patients with high risk of keratoplasty rejection. Part 1. Results of clinical monitoring. Vestnik oftal'mologii. 2007; 123(4): 14–9.
19. Slepova O.S., Bykovskaya G.N., Makarov P.V. et al. The study of Ciclosporine-A effectiveness for the treatment of patients with high risk of keratoplasty rejection. Part 2. Immunological control of the treatment. Vestnik oftal'mologii. 2007; 123 (4): 19–22.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФБГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
makarovpavel61@mail.ru

Новый полимерный микрошунт в хирургическом лечении больных глаукомой

Ю.А. Масленникова, И.Г. Сметанкин

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России, кафедра глазных болезней

Цель исследования — разработка полимерного микрошунта оригинальной конструкции и оценка клинического эффекта его применения в хирургическом лечении больных открытоугольной глаукомой (ОУГ) в далеко зашедшей и терминальной стадиях. Под наблюдением находилось 30 больных (30 глаз) ОУГ с высоким уровнем внутриглазного давления (ВГД). Всем больным выполнена неполная склерэктомия с имплантацией полимерного микрошунта оригинальной конструкции. Обследование пациентов включало, наряду с рутинными методами, контактную оптическую когерентную томографию структур угла передней камеры. Показано, что применение микрошунта обеспечивает стойкий гипотензивный эффект в течение всего периода наблюдения, стабилизирует зрительные функции, что позволяет рассматривать данный метод как перспективный в оперативном лечении больных ОУГ.

Ключевые слова: глаукома, хирургическое лечение, микрошунт.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:19–23

Хирургический метод лечения глаукомы перешел из разряда резерва в категорию основных и в ряде случаев выступает как метод выбора даже при впервые выявленной глаукоме. Опыт работы глазной клиники Нижегородской областной клинической больницы показывает, что более 50 % пациентов, обратившихся за медицинской помощью по поводу глаукомы в течение 2012–2013 гг., нуждались в хирургическом лечении.

В настоящее время среди дренажных устройств сохраняют свое значение в клинической практике неклапанные дренажи, однако нет убедительных данных, подтверждающих превосходство того или иного дренажного устройства [1–4]. Основным показанием к применению дренажей считается рефрактерная глаукома, однако на сегодняшний день на первом этапе оперативного лечения больных с открытоугольной глаукомой (ОУГ) достаточно широко применяется микрошунтирование [5]. Дренажная микрохирургия не лишена недостатков, облитерация созданных путей оттока является главной проблемой, снижающей со временем эффект дренирующих операций [6]. Особенности и осложнения имплантации известных глаукомных шунтов описа-

ны в ряде зарубежных и отечественных работ [7–10]. Значительный опыт успешного применения данного способа лечения глаукомы в России и за рубежом дает основания разным авторам рекомендовать имплантацию мини-шунта в качестве первичного хирургического вмешательства в тех случаях, когда есть медицинские показания для антиглаукоматозной операции [5] или как альтернативу трабекулэктомии в группе пациентов с целевым внутриглазным давлением (ВГД) 13–15 мм рт. ст. [11]. Тем не менее металлический шунт склонен к прорезыванию, при помещении в реактивную среду подвержен процессу окисления. Резкие перепады ВГД при «прорыве окклюзии» сгустком крови, фибрином приводят к таким серьезным осложнениям, как обмеление передней камеры, вследствие чего может развиваться контакт шунта с эндотелием роговицы, радужкой, повреждение хрусталика, цилиохориоидальная отслойка, резкая гипотония, увеит, отек роговицы, кератит, катаракта, вторичная окклюзия. Кроме того, при неадекватной позиции шунта его реимплантация достаточно сложна, травматична и требует применения специальной хирургической техники [9, 10].

ЦЕЛЬ исследования — разработать полимерный микрошунт оригинальной конструкции и оценить клинический эффект его применения в хирургическом лечении больных ПОУГ в далеко зашедшей и терминальной стадиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 30 больных (30 глаз) с ОУГ с высоким уровнем ВГД в возрасте от 16 до 82 лет, из них с глаукомой III стадии — 16 человек (16 глаз), IV стадии — 14 человек (14 глаз). Острота зрения составляла от 0,2 (с коррекцией или без) до неправильной светопроекции. Всем больным выполнена неполная глубокая склерэктомия с имплантацией полимерного микрошунта оригинальной конструкции, из них 22 больных (22 глаза) — с первичной ОУГ (ПОУГ), 4 пациента (4 глаза) — с псевдоэкссфолиативной открытоугольной глаукомой, 3 больных (3 глаза) — с вторичной ОУГ. Одному пациенту имплантация шунта выполнена в ходе одномоментного комбинированного оперативного вмешательства по поводу витреального блока, развившегося после ИАГ-лазерной капсулотомии, где первым этапом потребовалось проведение передней витрэктомии и перифериче-

ской иридэктомии. Из сопутствующих заболеваний у 4 больных (4 глаза) имела место астигматизм, у 3 (3 глаза) — миопия высокой степени, у 7 больных — начальная катаракта, у 3 больных — зрелая катаракта. У 3 пациентов (3 глаза) антиглаукоматозная операция выполнена повторно, у одного больного (один глаз) нами выполнена третья операция на фоне низкой эффективности двух предыдущих.

Шунт выполнен из олигокарбонатметакрилата и представляет собой полую трубку квадратного сечения длиной 2,5 мм, диаметром 0,5 мм, диаметр внутреннего отверстия — 0,2 мм [11]. Угол среза иглы равен 45°, на конце иглы располагаются 2 дополнительных боковых антиблокировочных отверстия диаметром 0,15 мм. Микрошунт состоит из двух частей: иглы, которая помещается в переднюю камеру, и опорных элементов для фиксации шунта между поверхностным лоскутом и глубокими слоями склеры (рис. 1, А, Б). Шунт изготавливается нижегородским предприятием «Репер-НН».

До операции и в послеоперационном периоде всем больным проведено комплексное обследование, включающее визометрию, тонометрию по Маклакову, электронную тонометрию и тонометрические пробы на приборе Glautech-60. Больным с сохраненными зрительными функциями выполнена также компьютерная статическая периметрия. Максимальный срок наблюдения составил 18 месяцев.

Наряду с рутинными методами обследования на 5 глазах 5 больных выполнено сканирование зоны хирургического лимба методом контактной оптической когерентной томографии (ОКТ) прибором ОКТ-1300У, созданным в Нижегородском филиале Института прикладной физики РАН. Для исследования использовали зонд 2,8 мм с торцевым кварцевым окошком (рис. 2, А, Б). Сканирование выполняли с целью определения толщины склеры, места имплантации шунта и контроля его положения после имплантации (рис. 3).

Техника выполнения операции.

На расстоянии 5 мм по верхнему лимбу выполняли разрез конъюнктивы. После гемостаза выкраивали поверхностный лоскут склеры на 1/2–1/3 ее толщины основанием к лимбу, размером приблизительно 3,5 × 3,5 мм, выполняли ОКТ-сканирование. Затем формировали парацентез в роговичной части лимба на 9 ч,

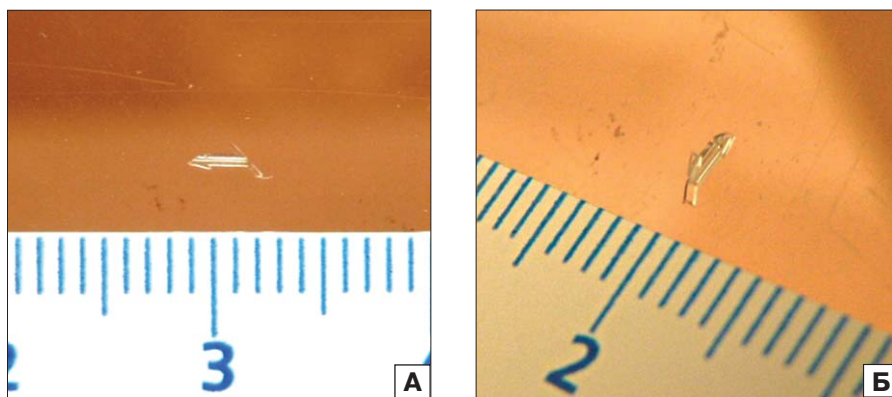


Рис. 1, А, Б. Глаукомный микрошунт «Репер-НН», модель С-1.

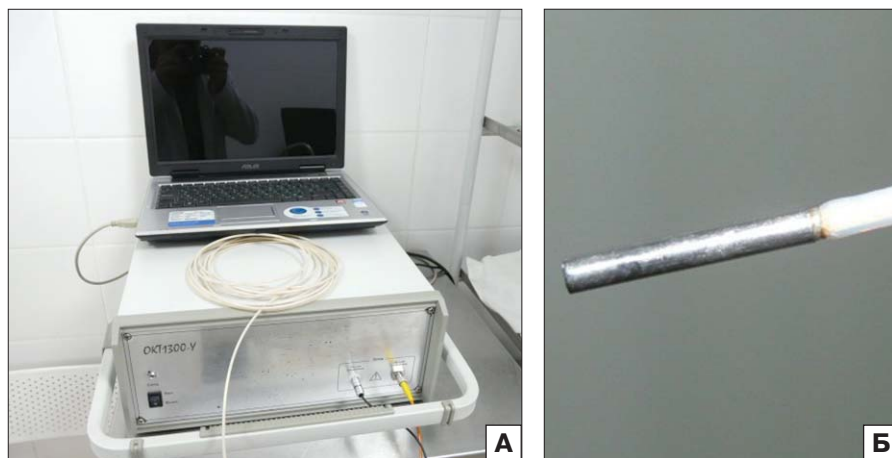


Рис. 2. Прибор для контактной оптической когерентной томографии ОКТ-1300У. А — внешний вид прибора, Б — контактный зонд прибора с торцевым окошком.

через парацентез переднюю камеру заполняли вискоэластиком. Под поверхностным лоскутом склеры переходной части лимба иглой 23G намечали отверстие, через которое пинцетом с гладкими браншами имплантировали микрошунт. При этом отверстие под шунт намечали, ориентируясь на верхнюю часть трабекулярной зоны и просвет шлеммова канала — по данным ОКТ (рис. 4). На склеральный лоскут накладывали 4 узловых шва 10,0 нейлоном, затем — непрерывный шов на конъюнктиву шелком 8,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех больных получены положительные результаты операции в отдаленном периоде. Послеоперационное течение было ареактивным (рис. 5).

После хирургического лечения в течение первой недели наблюдалась относительная гипотония с уровнем ВГД 9–12 мм рт. ст. Однако к концу 2-й недели после операции давление повышалось до 14–16 мм рт. ст., через месяц наблюдения достигало целевого уровня и было стабильным весь период наблюдения (рис. 7).

Отрицательной динамики, по данным компьютерной статической проекционной периметрии и визометрии, не было отмечено в течение всего периода наблюдения. По данным ОКТ, изменения ДЗН, слоя ганглиозных клеток в макулярной области и перипапиллярных нервных волокон остались на прежнем уровне.

По данным электронной тонометрии и тонометрических проб в отдаленном периоде (табл.) констатируется существенное снижение офтальмотонуса за счет улучшения оттока, о чем свидетельствует увеличение коэффициента легкости оттока (С) и нормализация коэффициента Беккера (КБ).

В течение раннего (рис. 5) и отдаленного (рис. 6) периода после операции шунт был плотно фиксирован тканью склеры, его поверхность не контактировала со

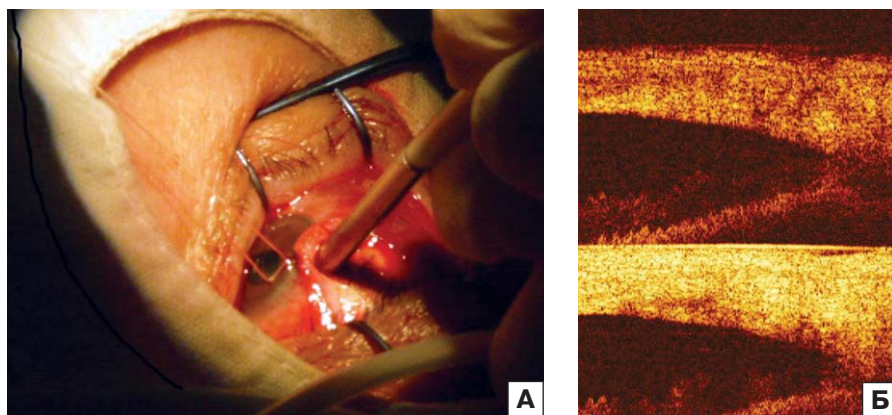


Рис. 3. Сканирование зоны операции. А – положение зонда в ходе операции, Б – профиль угла передней камеры (УПК) по данным контактной ОКТ.

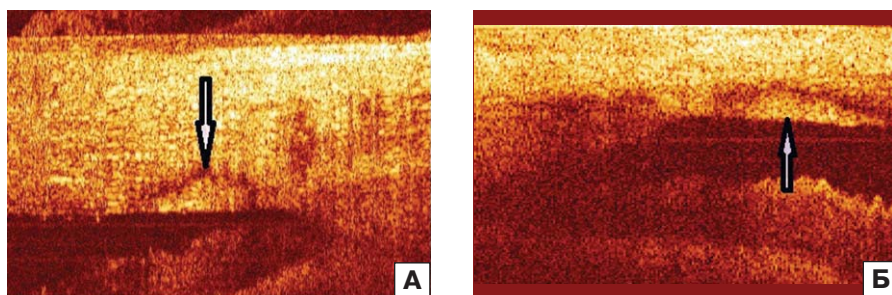


Рис. 4. Определение локализации шунта. А – просвет шлеммова канала, Б – трабекулярная зона по данным ОКТ (отмечено стрелками).

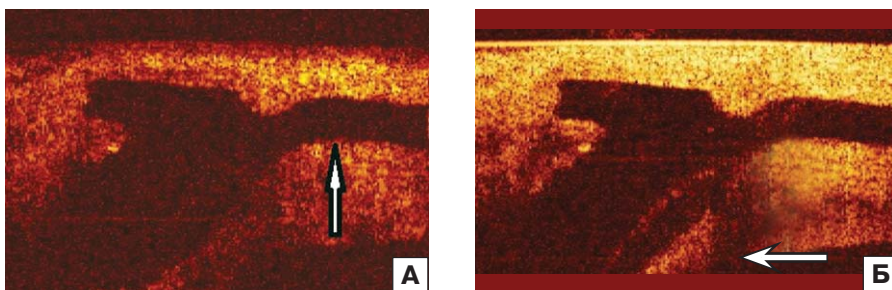


Рис. 5. Положение опорных элементов шунта в склере и относительно структур УПК (шунт отмечен стрелками).

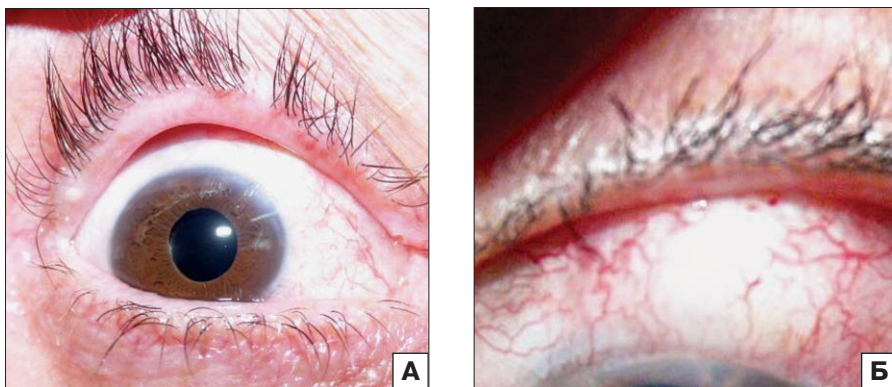


Рис. 6. Больная М., 67 лет, псевдоэксфолиативная III «С» ПОУГ, артифакция правого глаза, 12 мес. после повторной операции. Острота зрения до и после операции — 0,1, ВГД до операции — 35 мм рт. ст., после операции — 16 мм рт. ст., показатели периметрии стабильны в течение всего периода наблюдения. А – шунт в передней камере, Б – фильтрационная подушка.

Таблица 1. Гидродинамические показатели до и после операции

Показатели	До операции	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	12 месяцев
ВГД по Маклакову, мм рт. ст.	31,18 ± 2,63	13,20 ± 1,54	17,14 ± 1,26	18,36 ± 1,11	18,42 ± 1,90
Ро, мм рт. ст.	29,10 ± 2,54	12,65 ± 1,02	17,08 ± 1,22	17,40 ± 1,02	17,90 ± 2,32
F, мм ³ /мм рт. ст.	2,86 ± 0,51	1,90 ± 0,36	2,70 ± 0,32	3,081 ± 0,21	2,72 ± 0,35
C, м ³ /мин/мм рт. ст.	0,25 ± 0,15	0,35 ± 0,09	0,38 ± 0,07	0,39 ± 0,09	0,32 ± 0,08
КБ	126,40 ± 1,35	44,80 ± 1,95	45,47 ± 2,05	45,89 ± 1,21	57,90 ± 3,05

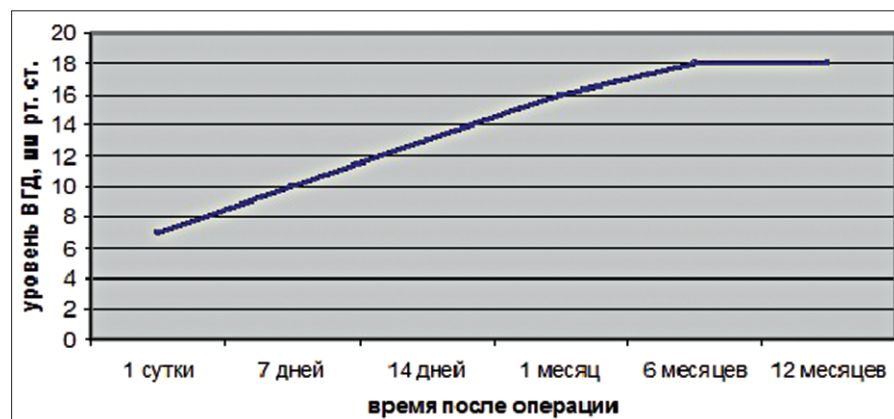


Рис. 7. Показатели ВГД в послеоперационном периоде.

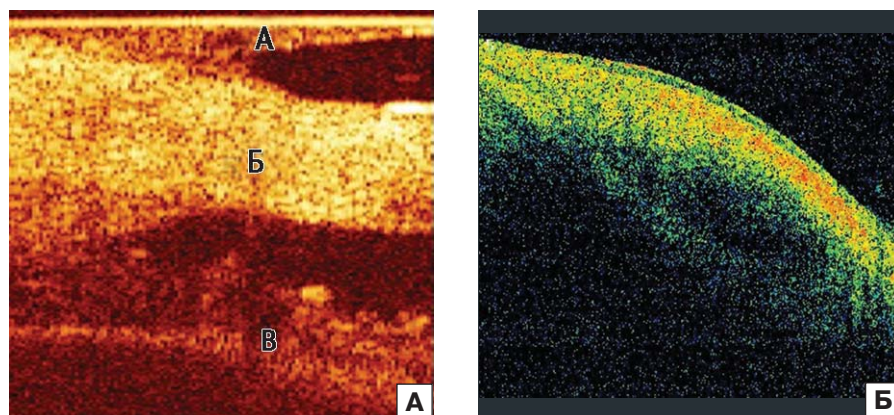


Рис. 8. Результаты ОКТ левого глаза больного Н., 68 лет, 6 мес. после операции: А — данные контактного метода: А — склера, Б — шунт, В — радужка; Б — данные бесконтактного ОКТ-сканирования фильтрационной подушки.

структурами УПК — роговицей и радужкой. Данные бесконтактного ОКТ-сканирования фильтрационной подушки свидетельствуют о том, что подушка умеренно высокая, с гладкой поверхностью, без признаков грубого рубцевания.

В процессе работы возникли осложнения, связанные с исходной тяжестью глаукомного поражения и наличием сопутствующей патологии. В одном случае у больной вторичной глаукомой образовалась гифема с уровнем крови в передней камере приблизительно 1,5 мм. Кроме того, были отмечены сгустки крови на кончике иглы шунта. Купировать кровоизлияние при помощи гемостатической и рассасывающей терапии удалось в течение 3 суток

после операции. Однако полной окклюзии шунта констатировано не было, ВГД составило 21 мм рт. ст., после полного рассасывания крови — 17 мм рт. ст., что позволило избежать резкого перепада офтальмотонуса и связанных с этим осложнений. У 3 пациентов на 2-е сутки после операции диагностирована цилиохориоидальная отслойка, которая прилегла на фоне консервативного лечения через 3–5 дней. В 2 случаях мы наблюдали гипотонию, связанную с гиперфильтрацией, которая сопровождалась резким обмелением передней камеры. В одном случае вследствие иридокорнеального контакта потребовалась повторная операция, которая заключалась в однократном введении вискоэластика в переднюю камеру. Уровень ВГД на 2-е сутки после повторной операции составил 14 мм рт. ст. В другом случае глубина передней камеры восстановилась самостоятельно в течение 3 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Антиглаукоматозные операции с применением полимерного микрошунта оригинальной конструкции обеспечивают стойкий гипотензивный эффект в течение всего периода наблюдения, стабилизируют зрительные функции, что позволяет рассматривать данный метод как перспективный в оперативном лечении больных ОУГ. Для более детальной оценки эффективности применения микрошунта необходимо рассмотрение клинического материала в сравнении с другими известными видами антиглаукоматозных операций.

Литература

1. Нероев В.В., Быков В.П., Кваша О.И., Белевцева Т.А. Хирургическое лечение глаукомы путем микродренирования. Обзор литературы. Российский медицинский журнал. Приложение. Клиническая офтальмология. 2009; 3: 113–6.
2. Patel S., Pasquale L.R. Glaucoma drainage devices: a review

- of the past, present, and future. *Semin Ophthalmol.* 2010; 25: (5–6 Sep. — Nov.): 265–70.
3. Gedde S.J., Parrish R.K. 2nd, Budenz D.L., Heuer D.K. Update on aqueous shunts. *Exp Eye Res.* 2011; Sep; 93(3): 284–90.
 4. Minckler D. et al. Aqueous shunts in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2008; 115(6 Jun): 1089–98.
 5. Kahook M.Y. Glaucoma Surgery: How Do We Get from Here to There? *Middle East Afr. J. Ophthalmol.* 2009; 16 (3 Jul. — Sep.): 105–6.
 6. Gedde S.J., Panarelli J.F., Banitt M.R., Lee R.K. Evidenced-based comparison of aqueous shunts. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24 (2 Mar.): 87–95.
 7. Еричев В.П., Асратян Г.К. Эффективность и безопасность микрошунтирования в хирургии первичной глаукомы. *Глаукома.* 2012; 4: 50–4.
 8. Rouse J.M., Sarkisian S.R. Jr. Mini-drainage devices: the Ex-PRESS Mini-Glaucoma Device. *Dev Ophthalmol.* 2012; 50: 90–5.
 9. Gregory L., Khouri A.S., Lari H.B., Fechtner R.D. Technique for Intraoperative Reuse of Ex-PRESS Delivery System. *J. Glaucoma.* 2013; 22 (4 Apr. — May): 5–6.
 10. Khouri A.S., Khan M.N., Fechtner R.D., Vold S.D. Technique for Removal of Malpositioned Ex-PRESS Glaucoma Device. *J. Glaucoma.* 2014; 23 (7 Sep.): 435–6.
 11. Треушников В.М., Фабрикантов Л.Л., Николашин С.И. и др. Микрошунт для антиглаукоматозных операций. Патент РФ, № 2014108810; 2014.

A new polymer microstent for the surgical treatment of glaucoma

Yu.A. Maslennikova, I.G. Smetankin

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod, Russia
ju.a.maslennikova@yandex.ru

The study was aimed at developing a new polymer microstent for surgical treatment of moderate and advanced open-angle glaucoma and evaluating its clinical effect. 30 patients (30 eyes) with open-angle glaucoma of the advanced or terminal stages and a high level of intraocular pressure were followed up. All patients received incomplete sclerectomy and implanted with a polymer microstent of an original construction. In addition to conventional tests, the complete ophthalmological follow-up examination included contact optical coherent tomography of anterior chamber structures before and after the operation. The use of a microstent was shown to provide a stable hypotensive effect over the whole observation period, and stabilize visual functions, which allows assessing the method as promising in surgical treatment of open-angle glaucoma.

Keywords: glaucoma, surgical treatment, microshunt

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:19–23:

References

1. Neroev V.V., Bykov V.P., Kvasha O.I., Belevtseva T.A. Micro draining surgery in glaucoma treatment. Literary review. *RMJ. Supplement. Clinical ophthalmology.* 2009; 3: 113–6 (in Russian).
2. Patel S., Pasquale L.R. Glaucoma drainage devices: a review of the past, present, and future. *Semin Ophthalmol.* 2010; 25: (5–6 Sep. — Nov.): 265–70.
3. Gedde S.J., Parrish R.K. 2nd, Budenz D.L., Heuer D.K. Update on aqueous shunts. *Exp Eye Res.* 2011; 93(3 Sep.): 284–90.
4. Minckler D.S., et al. Aqueous shunts in glaucoma: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2008; 115 (6 Jun.): 1089–98.
5. Kahook M.Y. Glaucoma Surgery: How Do We Get from Here to There? *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2009; 16 (3 Jul. — Sep.): 105–6.
6. Gedde S.J., Panarelli J.F., Banitt M.R., Lee R.K. Evidenced-based comparison of aqueous shunts. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013; 24 (2 Mar.): 87–95.
7. Еричев В.П., Асратян Г.К. The efficacy and safety of microshunt use in primary glaucoma surgery. *Glaucoma.* 2012; 4: 50–4 (in Russian).
8. Rouse J.M., Sarkisian S.R. Jr. Mini-drainage devices: the Ex-PRESS Mini-Glaucoma Device. *Dev Ophthalmol.* 2012; 50: 90–5.
9. Gregory L., Khouri A.S., Lari H.B., Fechtner R.D. Technique for Intraoperative Reuse of Ex-PRESS Delivery System. *J. Glaucoma.* 2013; 22 (4 Apr. — May): 5–6.
10. Khouri A.S., Khan M.N., Fechtner R.D., Vold S.D. Technique for Removal of Malpositioned Ex-PRESS Glaucoma Device. *J. Glaucoma.* 2014; 23 (7 Sep.): 435–6.
11. Treushnikov V.M., Fabrikantov L.L., Nikolashin S.I. et al. Microshunt for antiglaucomatous surgery: Patent RF № 2014108810; 2014 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 603005 Нижегородская область, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, 10/1, ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России
ju.a.maslennikova@yandex.ru

Для успешного
лечения пациентов
с глаукомой

тафлотан®

15 мкг/мл тафлупрост

Бескомпромиссный к ВГД.
Комфортный для глаз.

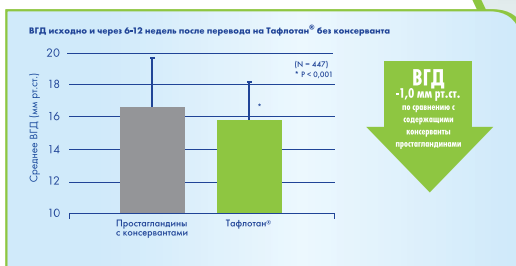
Первый в мире*
простагландин без консерванта

- Низкий риск развития гиперемии конъюнктивы¹⁾

4,1 %



на фоне доказанной
высокой эффективности!^{2,3)}



Краткая информация по применению (перед применением необходимо ознакомиться с полным текстом Инструкции по медицинскому применению): **ТАФЛОТАН®**. Рег. номер: ЛП-002287. МНН: Тафлупрост. **Состав:** 1 мл глазных капель содержит: **Активное вещество:** Тафлупрост - 15 мкг; **Вспомогательные вещества:** Глицерол, натрия гидрофосфата дигидрат, динатрия эдетат, полисорбат-80, натрия гидроксид и/или хлористоводородная кислота для коррекции pH, вода для инъекций до 1 мл. **Код АТХ:** S01EE05. **Фармакологические свойства:** Механизм действия: Тафлупрост – фторированный аналог простагландина F_{2α}. Кислота тафлупроста, являясь его биологически активным метаболитом, обладает высокой активностью и селективностью в отношении FР-простаноидного рецептора человека. Сродство кислоты тафлупроста к FР-рецептору в 12 раз выше, чем сродство латанопроста. Тафлупрост снижает внутриглазное давление (ВГД), усиливая увеосклеральный отток водянистой влаги. Клинический эффект: Снижение ВГД начинается в течение 2-4 часов после первой инстилляции препарата, а максимальный эффект достигается примерно через 12 часов. Продолжительность эффекта сохраняется, по меньшей мере, в течение 24 часов. Тафлупрост эффективен в качестве монотерапии, а так же обладает аддитивным эффектом при применении его в качестве дополнительной терапии к тимололу. **Показания к применению:** Для снижения повышенного внутриглазного давления у пациентов с открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. В качестве монотерапии у пациентов которым показаны глазные капли, не содержащие консерванта; пациентам с недостаточной реакцией на препараты первой линии терапии; пациентам не переносящим препараты первой линии или имеющим противопоказания к этим препаратам. В качестве дополнительной терапии к бета-блокаторам. Тафлупрост предназначен для пациентов старше 18 лет. **Противопоказания:** Гиперчувствительность к компонентам препарата. Женщинам с детородным потенциалом не следует применять Тафлотан®, если они не используют адекватные средства контрацепции. Тафлотан® не следует применять во время беременности, за исключением случаев, когда нет других вариантов лечения. Тафлотан® не следует применять в период грудного вскармливания. **Способ применения и дозы:** Рекомендуемая доза – одна капля Тафлотан® в конъюнктивальный мешок пораженного глаза один раз в день, вечером. Содержимого одной тюбик-капельницы достаточно для закапывания в оба глаза. При применении нескольких офтальмологических препаратов местного действия, интервалы между их применением должны быть не менее 5 минут. **Побочные эффекты:** В исследовании фазы III при сравнении тафлупроста 0,0015 % без консерванта с тимололом гиперемия глаз отмечалась у 4,1% (13/320) пациентов, получавших Тафлупрост. Следующие побочные эффекты, связанные с лечением были зарегистрированы в ходе клинических исследований: Офтальмологические: **Часто встречающиеся (от ≥ 1/100 до < 1/10):** зуд глаз, раздражение глаз, боль в глазах, гиперемия конъюнктивы/глаз, увеличение длины, толщины и числа ресниц, синдром «сухого глаза», ощущение инородного тела в глазах, изменение цвета ресниц, эритема век, поверхностный точечный кератит, фотофобия, повышенное слезоотделение, затуманивание зрения, снижение остроты зрения и повышенная пигментация радужной оболочки. **Не часто встречающиеся (от ≥ 1/1000 до < 1/100):** пигментация век, отек век, астенотия, отек конъюнктивы, появление отделяемого из глаз, блефарит, воспаление передней камеры, ощущение дискомфорта в глазах, флёр передней камеры глаза, пигментация конъюнктивы, конъюнктивальные фолликулы, аллергический конъюнктивит, и типичное ощущение в глазу. Нарушения нервной системы: **Часто встречающиеся (от ≥ 1/100 до < 1/10):** головная боль. Нарушения кожи и подкожных тканей: **Не часто встречающиеся (от ≥ 1/1000 до < 1/100):** гипертрихоз век. **Особые указания:** До начала лечения пациенты должны быть предупреждены о возможности чрезмерного роста ресниц, потемнения кожи век и усиления пигментации радужной оболочки глаза. Нет опыта применения тафлупроста в случаях неоваскулярной, закрытоугольной, узкоугольной или врожденной глаукомы. Рекомендуется соблюдать осторожность при лечении тафлупростом пациентов с афакией, артракией, поврежденной задней капсулой хрусталика или имплантацией хрусталика в переднюю камеру глаза, а так же пациентов с установленными факторами риска развития кистозного макулярного отека или ирита/увеита. Нет никакого опыта применения препарата у пациентов с тяжелой астмой. В связи с этим пациентов этой группы следует лечить с осторожностью. Тафлупрост не оказывает влияния на способность управлять автомобилем и работать с механизмами. Как и при применении любых других офтальмологических средств, после инстилляции препарата может возникнуть кратковременное затуманивание зрения. В этом случае пациент должен подождать пока зрение полностью восстановится, и только после этого управлять автомобилем или эксплуатировать механическое оборудование. **Форма выпуска:** Капли глазные 0,0015%. По 0,3 мл в тюбик-капельнице. 10 тюбик-капельниц, спаянных в виде пластмассовой ленты, в пакетах из ламинированной фольги. 3 пакета вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной упаковке. **Срок годности:** 3 года. После первого вскрытия пакета – 4 недели. Не использовать препарат после истечения срока годности, указанного на упаковке. **Хранение:** Хранить при температуре 2 – 8 °С в недоступном для детей месте. После вскрытия пакета с тюбик-капельницами хранить тюбик-капельницы в пакете при температуре не выше 25 °С. После однократного использования тюбик-капельницу следует выбросить вместе с имеющимся остатком. **Условия отпуска:** По рецепту. **Производитель:** Сантан АО, Нийттохаанкату 20, 33720 Тампере, Финляндия.

1) Риск развития гиперемии конъюнктивы 4,1%; SPC Taflutan®, 2013. 2) В рандомизированных контролируемых исследованиях Тафлотан® снижал ВГД на 6,9 – 9,7 мм рт.ст. ^{см. 1)} a. Usitalo H et al. Acta Ophthalmol 2010; 88:1249. b. Traverso C et al. J Ocul Pharmacol Ther 2010;26:97-104. c. Konstas AGP et al. Br J Ophthalmol 2013;97:1510-15. d. Chabn A et al. Am J Ophthalmol 2012;153:1187-96. 3) Erb C et al. Adv Ther 2011;28:575-85.

* успешно применяется в мире с 2008 г.



Santen

Представительство «АО Сантан» в России:
119049, Москва, ул. Мухоморова, д. 1, офис 13
Тел. (499) 230 0288, факс (499) 230 1075
www.santen.ru

Состояние подвижности глаза у больных эндокринной офтальмопатией в зависимости от величины экстраокулярных мышц, по данным компьютерно-томографического обследования

С.И. Полякова, А. Каяли

ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины», г. Одесса, Украина

Проведено клиническое обследование и компьютерная томография (КТ) орбиты 165 пациентов (330 глаз), в том числе 107 (64,85 %) женщин и 58 (35,15 %) мужчин с эндокринной офтальмопатией (ЭОП), средний возраст больных составил 51,9 (13,9) лет. Ограничение «клинической» подвижности у больных ЭОП достоверно сопряжено с увеличением всех экстраокулярных мышц (ЭОМ) глаза, особенно нижней ($p = 0,00001$) и внутренней ($p = 0,00006$) прямой ($r = 0,24$ и $0,25$, $p = 0,000$), при этом выявляется ограничение подвижности как в одном (53,9 % глаз), так и в нескольких направлениях одновременно, чаще в двух (62,6 %). Установлено, что ограничение «клинической» подвижности у больных ЭОП чаще определяется кверху (73,03 %) и кнаружи (54,85 %). При ЭОП существует достоверная зависимость ограничения направления подвижности глазных яблок от наличия утолщения ЭОМ. Ограничение «клинической» подвижности глаза кверху связано с увеличением в размере нижней ($p = 0,00015$) и внутренней ($p = 0,02$) прямых мышц, книзу — с утолщением всех мышц, но в большей степени верхней ($p = 0,00002$) и наружной ($p = 0,0001$), кнаружи — с утолщением всех мышц, но в большей степени нижней ($p = 0,00001$) и внутренней ($p = 0,00000$), кнутри — в большей степени с увеличением наружной ($p = 0,00001$) и в меньшей — нижней ($p = 0,05$) и верхней ($p = 0,04$) прямых мышц глаза. Толщина ЭОМ у больных ЭОП достоверно — в 1,3–1,7 раза увеличена по сравнению с нормой ($p = 0,0001$) как при нарушении «клинической» подвижности, так и без нее. Толщина ЭОМ, определяемая, по данным КТ, достоверно зависит от активности и тяжести заболевания ($p = 0,00000$). Ограничение «клинической» подвижности глаз достоверно чаще ($\chi^2 = 8,92$; $p = 0,01$) определялось у больных с эндокринной миопатией (ЭМ) (92,5 % глаз) и отечным экзофтальмом (85,1 % глаз). Средняя толщина всех ЭОМ была выше нормы при всех клинических формах ЭОП, достигая наибольших размеров при ЭМ. Отмечен наибольший уровень значимости различий средних значений толщины нижней ($F = 7,62$; $p = 0,0006$) и внутренней ($F = 6,09$; $p = 0,003$) ЭОМ при разных клинических формах ЭОП.

Ключевые слова: эндокринная офтальмопатия, экстраокулярные мышцы, подвижность, компьютерная томография.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:25–30

Эндокринная офтальмопатия (ЭОП) развивается в результате сложных иммунопатогенетических механизмов на фоне явной и скрытой дисфункции щитовидной железы (ЩЖ) [1, 2]. Доказано, что в патогенезе развития ЭОП основными механизмами

являются увеличение объема экстраокулярных мышц (ЭОМ) и ретробульбарной жировой ткани в результате клеточной инфильтрации на фоне нарушенного адипогенеза. Отек мягких тканей орбиты (ЭОМ, орбитальной клетчатки, слезной железы) происходит

за счет значительного увеличения секреции гликозаминогликанов фибробластами тканей орбиты, а также на фоне нарушения венозного кровотока в орбите, что является основополагающим в развитии клинической симптоматики у больных ЭОП [1, 2, 4, 5, 7, 11, 14, 15].

Диагноз ЭОП в течение многих лет ставился на основании данных анамнеза и клинической картины. Появление в начале 70-х годов прошлого века таких методов визуализации как ультразвуковое сканирование, компьютерная и магнитно-резонансная томография позволило получить информацию о состоянии тканей орбиты. Данные компьютерной томографии (КТ) позволяют определить состояние ЭОМ, ретробульбарной клетчатки, слезной железы, зрительного нерва, костных стенок орбиты. Данное исследование является в настоящее время наиболее информативным и доступным при минимальных финансовых затратах [1, 2, 3, 6, 9, 10, 12–14].

В связи с тем, что состояние ЭОМ определяет характер развития клинических проявлений ЭОП, **ЦЕЛЬЮ** нашего исследования было изучение подвижности глазных яблок у больных ЭОП в зависимости от величины ЭОМ по данным КТ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены особенности клинической и КТ симптоматики у 165 первичных пациентов (330 глаз и орбит) с ЭОП, в том числе 107 (64,85 %) женщин и 58 (35,15 %) мужчин с ЭОП, средний возраст больных, лечившихся в ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины» с 2011 по 2013 гг. составил 51,9 (13,9) лет. Двусторонний экзофтальм диагностирован у 123 (74,55 %) больных, односторонний — у 42 (25,45 %).

Установлено, что ЭОП развивается чаще на фоне гипертиреоза — 107 больных (64,85 %), реже — гипотиреоза — 37 (22,42 %) и эутиреоза — 21 (12,73 %).

Согласно классификации А.Ф. Бровкиной (1983), на основании клинической симптоматики определены следующие клинические формы ЭОП: тиреотоксический экзофтальм (ТТЭ) — 78 (47,27 %), отечный экзофтальм (ОЭ) — 67 (40,61 %), эндокринная миопатия (ЭМ) — 20 (12,12 %) пациентов.

Активность и тяжесть ЭОП определяли в соответствии с рекомендациями Европейской группы по эндокринной офтальмопатии (EUGOGO) по шкале CAS [9, 17]. Активная фаза процесса (CAS = 3) установлена в 162 (49,09 %) глазах, активность CAS = 4–7 — в 125 (37,88 %) глазах, в 1 (0,3 %) глазу процесс был неактивным и в 42 (12,7 %) глазах ЭОП клинически не определялась. ЭОП легкой степени тяжести наблюдалась в 73 (22,12 %) глазах, средней степени — в 95 (28,79 %) и тяжелой степени — в 120 (36,36 %) глазах.

Подвижность глазных яблок больных ЭОП определялась субъективно врачом, который просил

больного посмотреть максимально в четырех направлениях: вверх, вниз, кнаружи (в сторону виска) и кнутри (в сторону носа), констатируя и описывая при этом степень нарушения подвижности глаза как «ограничена» или «отсутствует». Мы назвали это «клинической» подвижностью глазного яблока.

Нами проведено исследование 330 орбит у больных ЭОП на аппарате «Соматом» (Сименс) и спиральном компьютерном томографе «Астенион-SUPER-4» (Тошиба) по обычной методике. Определялась толщина ЭОМ в аксиальной проекции, которая сравнивалась с нормой, определенной А.Ф. Бровкиной: средняя нормальная толщина верхней прямой мышцы — 5,5 мм, нижней прямой — 5,3 мм, внутренней прямой — 3,0 мм, наружной прямой — 2,4 мм [2]. Миогенная форма ЭОП определена в 315 глазах (95,5 % случаев), смешанная форма — в 15 (4,5 %) глазах, липогенная форма ЭОП у наших больных не наблюдалась.

Результаты обследования заносились в созданную электронную базу данных и обрабатывались с использованием статистической программы «Statistics 9».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 330 обследованных глаз ограничение «клинической» подвижности выявлено в 267 (80,91 %) глазах, из них в 3 (1,12 %) глазах определялась полная офтальмоплегия. Ограничение «клинической» подвижности глаз при взгляде кверху зафиксировано в 241 (73,03 %) глазу, при взгляде книзу — в 78 (23,64 %), при взгляде кнаружи (в сторону виска) — в 181 (54,85 %), при взгляде кнутри (в сторону носа) — в 77 (23,33 %). Таким образом, чаще всего определялось ограничение «клинической» подвижности глаз кверху и кнаружи, при этом подвижность глаза могла быть ограничена как в одном, так и в нескольких направлениях одновременно. В одном направлении ограничение «клинической» подвижности глаза отмечено в 144 (53,9 %) глазах, в двух — в 167 (62,6 %), в трех — в 12 (4,5 %), в четырех — в 102 (38,2 %). Таким образом, чаще мы отмечали ограничение «клинической» подвижности глаз у наших больных в одном или двух направлениях.

Поскольку подвижность глаз определяется состоянием ЭОМ, мы изучили состояние «клинической» подвижности глазных яблок у больных ЭОП в зависимости от толщины и плотности ЭОМ, определяемой при КТ.

Толщина ЭОМ, по данным КТ, в зависимости от наличия ограничения «клинической» подвижности у больных ЭОП представлена в таблице 1.

Из данных, представленных в таблице 1, видно, что у всех больных ЭОП имеется утолщение ЭОМ относительно нормы независимо от наличия или отсутствия ограничения «клинической» подвижности глаза. В сравнении с нормальными значениями толщина ЭОМ у больных ЭОП достоверно увеличена

Таблица 1. Толщина ЭОМ мышц, по данным КТ, у больных ЭОП с наличием и без ограничения «клинической» подвижности

ЭОМ	Толщина мышцы, мм			p1-2	p1-3	p2-3
	норма	группа 1 (n = 63), M(SD)	группа 2 (n = 267), M(SD)			
	1	2	3			
Наружная	2,4	2,67 (0,70)	3,45 (1,88)	0,12	0,002	0,0004
Нижняя	5,3	6,20 (2,07)	8,34 (2,90)	0,007	0,0000	0,0000
Внутренняя	3,0	4,09 (2,06)	5,43 (2,57)	0,001	0,0000	0,0001
Верхняя	5,5	6,42 (1,86)	7,32 (2,43)	0,003	0,0000	0,007

Примечание. n – количество глаз; группа 1 – больные с нормальной подвижностью глаз; группа 2 – больные с ограниченной подвижностью глаз; p1-2 – уровень различий между нормой и группой 1; p1-3 – уровень различий между нормой и группой 2; p2-3 – уровень различий между группами 1 и 2.

в 1,3–1,7 раз ($p = 0,0001$). При этом можно отметить, что данные КТ позволяют выявить утолщение ЭОМ тогда, когда «клиническая» подвижность еще не нарушена.

Сравнительный анализ толщины ЭОМ, по данным КТ, показал, что у больных ЭОП ограничение «клинической» подвижности достоверно сопряжено с увеличением всех ЭОМ, особенно нижней ($p = 0,00001$) и внутренней ($p = 0,00006$) прямых мышц глаза.

Установлено, что при разных направлениях взгляда существует достоверная зависимость ограничения направления подвижности глазных яблок у больных ЭОП от наличия утолщения ЭОМ. Так, ограничение «клинической» подвижности глаза кверху связано с увеличением в размере нижней ($p = 0,00015$) и внутренней ($p = 0,02$) прямых мышц, которые затрудняют работу верхней прямой мышцы, отвечающей за супрадукцию – поднятие глаза кверху. Ограничение «клинической» подвижности глаза книзу зависит от утолщения всех мышц, но в большей степени от верхней ($p = 0,00002$) и наружной ($p = 0,0001$), которые ограничивают работу нижней прямой ЭОМ, отвечающей за инфрадукцию – опущение глаза. Ограничение «клинической» подвижности глаза кнаружи также зависит от утолщения всех мышц, но в большей степени от нижней ($p = 0,00001$) и внутренней ($p = 0,00000$), которые ограничивают работу наружной прямой мышцы, отвечающей за абдукцию – отведение глаза. Ограничение «клинической» подвижности глаза кнутри связано в большей степени с увеличением наружной ($p = 0,00001$) и в меньшей – нижней ($p = 0,05$) и верхней ($p = 0,04$) прямых мышц, при этом затрудняется работа внутренней прямой мышцы, отвечающей за аддукцию – приведение глаза.

Проведена суммарная оценка сочетанного поражения ЭОМ у больных ЭОП, которая показала, что в размере может быть увеличена как одна ЭОМ, так и несколько мышц одновременно, чаще две – 77 (23,3 %) глаз (рисунок).

Частота встречаемости нарушения «клинической» подвижности глаза у больных ЭОП в зависимости от сочетания количества утолщенных мышц, по данным КТ, представлена в таблице 2.

Как видно из данных таблицы 2, чаще всего ограничение «клинической» подвижности глаза отмечается при наличии утолщения одной (83,3 %), двух (84,4 %) или четырех (88,1%) мышц, реже – трех (77,4%).

Анализ средних значений толщины ЭОМ у больных ЭОП в зависимости от активности и тяжести процесса представлен в таблицах 3 и 4, из которых видно, что среднее значение толщины мышц достоверно зависит от активности и тяжести ЭОП.

Сравнительный анализ нарушения «клинической» подвижности глаза у больных с разными клиническими формами ЭОП показал, что подвижность глаза у больных с ЭМ ограничена в 92,5 % случаев и в 85,1 % при ОЭ, что достоверно ($\chi^2 = 8,92$; $p = 0,01$) чаще, чем при ТТЭ (табл. 5).

Сравнительный анализ средних значений толщины ЭОМ при разных клинических формах ЭОП представлен в таблице 6, из данных которой видно, что средняя толщина всех ЭОМ была выше нормы при всех клинических формах ЭОП, достигая наибольших размеров при ЭМ. Отмечен наибольший уровень значимости различий средних значений толщины нижней ($F = 7,62$; $p = 0,0006$) и внутренней ($F = 6,09$; $p = 0,003$) ЭОМ при разных клинических формах ЭОП.

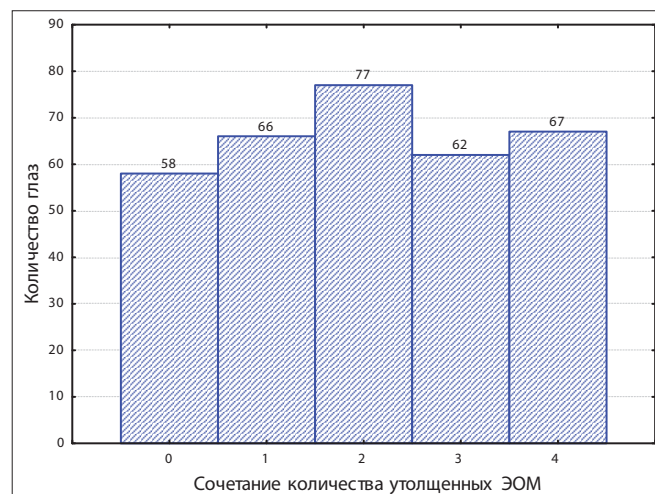


Рисунок. Гистограмма частоты сочетания утолщения различных ЭОМ у больных ЭОП по данным КТ.

Таблица 2. Частота встречаемости нарушения «клинической» подвижности глаза у больных ЭОП в зависимости от количества утолщенных мышц, по данным КТ

Клиническая подвижность	Количество утолщенных мышц					Всего
	утолщения нет n (%)	1 n (%)	2 n (%)	3 n (%)	4 n (%)	
Не ограничена	18 (31,0)	11 (16,7)	12 (15,6)	14 (22,6)	8 (11,9)	63
Ограничена	40 (69,0)	55 (83,3)	65 (84,4)	48 (77,4)	59 (88,1)	267
Всего	58	66	77	62	67	330

Примечание. n – количество глаз.

Таблица 3. Среднее значение толщины ЭОМ [M(SD)] в зависимости от активности ЭОП

Экстраокулярная мышца	Активность процесса			Критерий Фишера (F)	Уровень различий (p)
	неактивный (CAS = 0), n = 43	активный (CAS = 3), n = 162	активный (CAS = 4–7), n = 125		
Наружная	2,6 (0,57)	3,38 (1,80)	3,64 (1,88)	5,86	0,003
Нижняя	6,83 (2,56)	7,65 (2,67)	8,70 (3,09)	8,67	0,00002
Внутренняя	4,17 (2,13)	4,86 (2,46)	5,93 (2,56)	10,87	0,00003
Верхняя	6,00 (1,39)	6,89 (2,13)	7,89 (2,35)	13,12	0,000003

Примечание. n – количество глаз.

Таблица 4. Среднее значение толщины ЭОМ [M(SD)] в зависимости от тяжести ЭОП

Экстраокулярная мышца	Тяжесть процесса			Критерий Фишера (F)	Уровень различий (p)
	легкая, n = 73	средняя, n = 95	тяжелая, n = 120		
Наружная	3,49 (2,23)	3,26 (1,32)	3,68 (1,91)	1,37	0,25
Нижняя	7,46 (2,71)	7,78 (2,62)	8,76 (3,10)	5,63	0,004
Внутренняя	4,38 (2,17)	5,27 (2,56)	5,99 (2,59)	9,60	0,00009
Верхняя	6,71 (2,09)	6,98 (2,14)	7,99 (2,66)	8,23	0,0003

Примечание. n – количество глаз.

Таблица 5. Сравнительный анализ нарушения подвижности глаза у больных с разными клиническими формами ЭОП

Форма эндокринной офтальмопатии	Подвижность глаза				Всего n	χ^2	p
	не ограничена		ограничена				
	n	(%)	n	(%)			
Тиреотоксический экзофтальм	40	25,6	116	74,4	156	8,92	0,01
Отечный экзофтальм	20	14,9	114	85,1	134		
Эндокринная миопатия	3	7,5	37	92,5	40		
Всего (n)	63		267		330		

Примечание. χ^2 – коэффициент сопряженности Пирсона; p – уровень значимости различий; n – количество глаз.

Таблица 6. Сравнительный анализ толщины ЭОМ, по данным КТ, у больных с разными клиническими формами ЭОП

Клиническая форма ЭОП	Экстраокулярная мышца			
	наружная M (SD)	нижняя M (SD)	внутренняя M (SD)	верхняя M (SD)
Тиреотоксический экзофтальм, n = 156	3,19 (1,34)	7,30 (2,52)	4,68 (2,25)	6,86 (2,11)
Отечный экзофтальм, n = 134	3,45 (2,11)	8,52 (2,95)	5,57 (2,56)	7,34 (2,53)
Эндокринная миопатия, n = 40	3,89 (1,75)	8,52 (3,53)	5,81 (3,09)	7,69 (2,51)
F	2,77	7,62	6,09	2,67
p	0,06	0,0006	0,003	0,07

Примечание. n – количество глаз; F – коэффициент Фишера; p – уровень значимости различий.

Таким образом, проведенное исследование показало, что подвижность глазных яблок у больных ЭОП существенно зависит от состояния ЭОМ. Установлено, что толщина ЭОМ у больных ЭОП достоверно зависит от активности и тяжести процесса. Данные КТ при отсутствии клинической симптоматики ЭОП позволяют определить ее субклиническую стадию. Выявленные изменения ЭОМ у больных с клинической симптоматикой ТТЭ подтверждают мнение А.Ф. Бровкиной [2] о том, что ТТЭ может быть самостоятельной формой заболевания и переходить в другую клиническую форму ЭОП — отечный экзофтальм. Учитывая то, что ЭОП проходит несколько стадий развития и активности, связанных с явлениями воспалительной клеточной инфильтрации тканей орбиты, когда происходит быстрое прогрессирования заболевания, и развитием фиброза, когда явления воспаления уменьшаются, и нарастает фиброз тканей, приводящий к переходу активной фазы процесса в неактивную, определение состояния глазодвигательного аппарата глаза методом компьютерной диагностики является важным и обязательным в алгоритме обследования больных ЭОП, так как позволяет врачу принять правильное решение о тактике лечения больного с ЭОП — консервативной либо хирургической.

ВЫВОДЫ

Ограничение «клинической» подвижности глаз у больных ЭОП достоверно сопряжено с увеличением всех ЭОМ, особенно нижней ($p = 0,00001$) и внутренней ($p = 0,00006$) прямых мышц ($r = 0,24$ и $0,25$, $p = 0,000$), при этом выявляется ограничение подвижности как в одном (53,9 %), так и в нескольких направлениях одновременно, чаще в двух (62,6 %).

Установлено, что ограничение «клинической» подвижности глаз у больных ЭОП чаще определяется сверху (73,03 %) и снаружки (54,85 %). Существует достоверная зависимость ограничения направления подвижности глазных яблок у больных ЭОП от наличия утолщения ЭОМ. Ограничение «клинической» подвижности глаза сверху связано с увеличением в размере нижней ($p = 0,00015$) и внутренней ($p = 0,02$) прямых мышц, книзу — с утолщением всех мышц, но в большей степени верхней ($p = 0,00002$) и наружной ($p = 0,0001$), снаружки — с утолщением всех мышц, но в большей степени нижней ($p = 0,00001$) и внутренней ($p = 0,00000$), кнутри — в большей степени с увеличением наружной ($p = 0,00001$) и в меньшей — нижней ($p = 0,05$) и верхней ($p = 0,04$) прямых мышц глаза.

Выявлено, что толщина ЭОМ у больных ЭОП достоверно увеличена в 1,3–1,7 раз в сравнении с нормальными значениями ($p = 0,0001$) как при нарушении «клинической» подвижности, так и без нее.

Толщина ЭОМ, определяемая по данным КТ, достоверно зависит от активности и тяжести заболевания ($p = 0,00000$).

Ограничение «клинической» подвижности глаз у больных с разными клиническими формами ЭОП достоверно ($\chi^2 = 8,92$; $p = 0,01$) чаще определялось у больных с ЭМ (92,5 % глаз) и ОЭ (85,1 % глаз).

Установлено, что средняя толщина всех ЭОМ была выше нормы при всех клинических формах ЭОП, достигая наибольших размеров при ЭМ. Отмечен наибольший уровень значимости различий средних значений толщины нижней ($F = 7,62$; $p = 0,0006$) и внутренней ($F = 6,09$; $p = 0,003$) ЭОМ при разных клинических формах ЭОП.

Определение состояния глазодвигательного аппарата глаза методом компьютерной томографии является важным и обязательным в алгоритме обследования больных с подозрением на ЭОП, так как позволяет выявить изменения размеров ЭОМ даже при сохранении «клинической» подвижности глаз.

Литература

1. Бровкина А.Ф. Болезни орбиты. Москва: Медицина; 2008; 250 с.
2. Бровкина А.Ф. Эндокринная офтальмопатия. Москва: ГЭОТАР — Медиа; 2008; 184 с.
3. Вальский В.В., Пантелеева О.Г., Тишкова А.П., Бережнова С.Г. Клинико-томографические признаки различных форм эндокринной офтальмопатии. В кн.: Сахарный диабет и глаз: сб. статей научно-практ. конф. «Новые диагностические технологии и тенденции лечения эндокринной офтальмопатии». Москва; 2006: 300–3.
4. Дроздовская В.С., Гончарова Н.А., Денисов И.А. Аутоиммунные дистиреоидные офтальмопатии (офтальмопатия Грейвса). Офтальмол. Журн. 2013; 1: 40–6.
5. Николок А.М. Значення окулометричних показників у диференціації клінічних форм ендокринної офтальмопатії. Офтальмол. Журн. 2012; 6: 71–5.
6. Пантелеева О.Г. Современная концепция механизма развития нарушений зрительных функций при эндокринной офтальмопатии: Автореф. дис. ...докт. мед. наук. Москва; 2007.
7. Bahn R.S. Graves Ophthalmopathy. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 726–38.
8. Dickinson A.J., Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. Clin. Endocrinol. 2001; 55: 283–303.
9. Gerding M.N., Prummel M.F., Wiersinga W.M. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. Clinical Endocrinology. 2000; 52(5): 641.
10. Giacony J.A., Kazim M., Rho T., Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2002; 18(3): 177–82.
11. Hatton M., Rubin P. The pathophysiology of thyroid associated ophthalmopathy. Ophthalmol. Clin. North. Am. 2002; 15: 113–9.
12. Jankauskiene J., Imbrasiene D. Investigations of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movements in Graves' ophthalmopathy. Medicina (Kaunas). 2006; 42(11): 900–3.
13. Kahaly G.J. Recent developments in Graves' ophthalmopathy imaging. J. Endocrinol. Invest. 2004; 27(3): 254–8.
14. Kuriyan A.E., Phipps R.P., Feldon S.E. The eye and thyroid disease. Curr. Opin. Ophthalmol. 2008; 19(6): 499–506.
15. Smith T.J. Pathogenesis of Graves orbitopathy: A 2010 update. J. Endocrinol. Invest. 2010. 33: 414–21.
16. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J. et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers, Eur. J. Endocr. 2006; 155: 387–9.

The state of the oculomotor system in patients with endocrine ophthalmopathy according to clinical and computer tomography examination results

C.I. Polyakova, A. Kayali

Filatov Institute of Eye Diseases and Tissue Therapy, NAMS of Ukraine, Odessa, Ukraine
ophthalm@bigmir.net

165 patients (330 eyes) with endocrine ophthalmopathy (EOP) treated at the Filatov Institute received clinical examination and computer tomography examination of the orbit. Of these, 107 (64,85%) were female and 58 (35,15%) male. The patients' age ranged from 18 to 83, with the average age being $51,9 \pm 13,9$ years. Restricted «clinical» eye mobility was shown to significantly correlate with an increase of all extraocular muscles (EOM), especially the inferior rectus ($p=0,00001$) and the internal rectus ($p=0,00006$) muscle ($r = 0,24$ u $0,25$, $p=0,000$). Mobility restriction is revealed either in one direction (53,9% of eyes) or simultaneously in several directions. The restriction frequently affects both eyes (62,6% of cases). It has been established that the restricted clinical mobility in EOP patients occurs more often in the upward direction (73,03%) and the outward direction (54,85%). EOP patients show a significant correlation between the restriction direction of eyeball mobility and the increased thickness of EOM. The upward restriction of clinical mobility is associated with the increase of the inferior ($p=0,00015$) and the internal ($p=0,02$) rectus muscles, whereas the downward restriction correlates with the increased thickness of all muscles, especially the superior ($p=0,00002$) and the external ($p=0,0001$). The outward restriction is also associated with the increased thickness of all muscles, primarily the inferior ($p=0,00001$) and the internal ($p=0,0000$), while the inward restriction is associated to a greater extent with the increased thickness of the external muscle ($p=0,00001$) and to a lesser extent with that of the inferior ($p=0,05$) and the superior ($p=0,04$) rectus muscles of the eye. The thickness of the extraocular muscles in patients with EOP shows a significant increase (by 1,3 – 1,7 times) as compared with the normal values ($p=0,0001$) both in cases when the «clinical» mobility is violated and when it remains unaffected. EOM thickness determined by CT significantly depends on the activity and the severity of the disease ($p=0,00000$). The restriction of clinical mobility showed a significantly more frequent occurrence ($\chi^2=8,92$; $p=0,01$) in patients with endocrine myopathy (EM) – 92,5 % of eyes and edematous exophthalmos (EE) – 85,1%. The average thickness of all EOM exceeded the norm in all clinical forms of EOP, achieving the maximum size in EM. The maximum significance of difference between the average thickness values was observed in the inferior ($F=7,62$; $p=0,0006$) and the internal ($F=6,09$; $p=0,003$) EOM in different clinical forms of EOP.

Keywords: endocrine ophthalmopathy, extraocular muscles, ocular mobility, computer tomography.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:25–30

References

1. Brovkina A.F. Ocular orbit diseases. Moscow: Meditsina; 2008; 250 p.
2. Brovkina A.F. Endocrine ophthalmopathy. Moscow: GEOTAR–Media; 2008; 184 p. (in Russian).
3. Valsky V.V., Panteleeva O.G., Tishkova A.P., Berezhnova S.G. Clinical and tomographical features of various forms of endocrine ophthalmopathy. In: Proc. of the conferences “Diabetes mellitus and the eye”. Moscow; 2006: 300–3 (in Russian).
4. Drozdovskaja V.S., Goncharova N.A., Denisov I.A. Autoimmune disorder ophthalmopathies (Graves ophthalmopathy). Oftalmologicheskij Zhurnal. 2013; 1: 40–6 (in Russian).
5. Nikoljuk A.M. The role of ocular biometric parameters in the clinical form of endocrine ophthalmopathy differentiation. Oftalmologicheskij Zhurnal. 2012; 6: 71–5 (in Ukrainian).
6. Panteleeva O.G. Modern conception of the visual disorders development mechanism in endocrine ophthalmopathy: Doctoral diss. of medical sciences. Moscow; 2007.
7. Bahn R.S. Graves Ophthalmopathy. N. Engl. J. Med. 2010; 362: 726–38.
8. Dickinson A.J., Perros P. Controversies in the clinical evaluation of active thyroid-associated orbitopathy: use of a detailed protocol with comparative photographs for objective assessment. Clin. Endocrinol. 2001; 55: 283–303.
9. Gerding M.N., Prummel M.F., Wiersinga W.M. Assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy by orbital ultrasonography and clinical parameters. Clinical Endocrinology. 2000; 52(5): 641.
10. Giacini J.A., Kazim M., Rho T., Pfaff C. CT scan evidence of dysthyroid optic neuropathy. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 2002; 18(3): 177–82.
11. Hatton M., Rubin P. The pathophysiology of thyroid associated ophthalmopathy. Ophthalmol. Clin. North. Am. 2002; 15: 113–9.
12. Jankauskiene J., Imbrasiene D. Investigations of ocular changes, extraocular muscle thickness, and eye movements in Graves' ophthalmopathy. Medicina (Kaunas). 2006; 42(11): 900–3.
13. Kahaly G.J. Recent developments in Graves' ophthalmopathy imaging. J. Endocrinol. Invest. 2004; 27(3): 254–8.
14. Kuriyan A.E., Phipps R.P., Feldon S.E. The eye and thyroid disease. Curr. Opin. Ophthalmol. 2008; 19(6): 499–506.
15. Smith T.J. Pathogenesis of Graves orbitopathy: A 2010 update. J. Endocrinol. Invest. 2010. 33: 414–21.
16. Wiersinga W.M., Perros P., Kahaly G.J. et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. Eur. J. Endocr. 2006; 155: 387–9.

Адрес для корреспонденции: 65061 г. Украина, Одесса, ГУ «Институт глазных болезней и тканевой терапии им. В.П. Филатова НАМН Украины»
ophthalm@bigmir.net

Опыт применения теста на туберкулез QuantiFERON-TB Gold при воспалительных заболеваниях глаз

О.С. Слепова¹, Л.А. Ковалева¹, Е.В. Денисова¹, Е.С. Вахова¹, М.Г. Гамзаев²

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России,

² ГКУЗ «Московский городской научно-практический центр борьбы с туберкулезом»

Проведена оценка информативности теста на туберкулез QuantiFERON-TB Gold при воспалительных заболеваниях глаз установленной нетуберкулезной и неясной этиологии. Обследовано 117 пациентов (102 взрослых и 15 детей): с центральной язвой роговицы — 47; центральной язвой роговицы в сочетании с явлениями переднего увеита — 12; кератитом — 13 (центральным — 6, краевым — 7); кератоувеитом — 8; передним увеитом — 26 (из них 10 детей); периферическим, задним или панувеитом — 11 (из них 5 детей). Положительный результат QuantiFERON-TB Gold выявлен у 29 (24,8 %) пациентов (у 26,5 % взрослых и у 13,3 % детей). Из них при центральных язвах роговицы — в 23,4 % случаев, центральных язвах роговицы в сочетании с явлениями увеита — в 41,7 %, кератоувеитах — в 37,5 %, передних увеитах — в 23,1 %, периферических, задних или панувеитах — в 36,4 %. Пациенты с кератитами без изъязвления имели отрицательные результаты QuantiFERON-TB Gold. Из 12 человек с положительным QuantiFERON-TB Gold глазной туберкулез подтвержден у 4 пациентов (33,3 %). Учитывая данные о высокой специфичности QuantiFERON-TB Gold, в ряде случаев он, возможно, выявляет латентную форму туберкулезной инфекции, не обнаруживаемую другими методами. QuantiFERON-TB Gold может помочь офтальмологу в диагностике туберкулезной инфекции, в выяснении или уточнении причины заболевания глаз, а также в выявлении отягощающего фактора без проведения внутрикожных тестов, нередко дающих ложноположительный результат и связанных с риском обострения воспалительного процесса в глазу вследствие очаговой реакции. Для окончательного определения диагностической ценности квантиферонового теста при туберкулезе глаз необходимы углубленные исследования в тесном контакте с фтизиатрами.

Ключевые слова: тест QuantiFERON-TB Gold; туберкулез; язва роговицы; кератит; увеит.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:31–36

В настоящее время туберкулез остается одной из наиболее распространенных инфекцией человека. Согласно статистическим данным, на земном шаре насчитывается около 2 млрд человек, инфицированных вызывающими туберкулез микобактериями (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. caementarii*). Среди всей офтальмопатологии частота туберкулезных заболеваний, по данным разных авторов и в различных регионах мира, колеблется от 1,3 до 26,2 % [1, 2].

Известно, что от момента инфицирования до развития активного туберкулеза может пройти от нескольких месяцев до нескольких лет, а у инфицированных людей сохраняется неконтагиозное бессимптомное состояние — латентная туберкулезная

инфекция. В этом случае большое значение приобретают иммунологические методы диагностики [3, 4].

Глазной туберкулез имеет широкий круг клинических проявлений, включая кератоувеиты, передние и периферические увеиты, хориоидиты, хориоретиниты, панувеиты, склероувеиты и склерокератоувеиты, что может наблюдаться и при увеитах другой этиологии и, как правило, не позволяет поставить диагноз «туберкулез глаза» только на основании клинической картины заболевания [1, 5, 6]. Кроме того, ряд авторов отмечают изменения в клинической картине туберкулеза глаз на протяжении последних десятилетий, выражающиеся в утрате специфичности признаков, редкости возникновения типичных и преобладании атипичных поражений [7].

Из-за нехватки стандартизированных диагностических тестов и трудности подтверждения диагноза общепринятыми лабораторными методами возникает острая необходимость в более эффективных способах лабораторной диагностики туберкулеза глаз [2].

С конца XIX — начала XX века во всем мире для диагностики как активной, так и латентной туберкулезной инфекции используется кожный тест с туберкулином (проба Манту) [3, 4]. Как известно, этот тест основан на выявлении реакции гиперчувствительности замедленного типа в ответ на введение препарата туберкулина, который содержит в своем составе более 200 специфических белков возбудителя. Основным недостатком туберкулиновой пробы является большое число ложноположительных результатов в связи с перекрестными реакциями антигенов, содержащихся во многих видах микобактерий и вакцинном штамме *mycobacterium bovis* (БЦЖ) [8–10]. В последние годы информативность кожного туберкулинового теста понизилась в связи с распространением аллергических заболеваний и иммунопатологических состояний, искажающих его результаты [11]. В современных условиях, по данным ряда авторов, количество ложноположительных реакций Манту составляет от 40 до 90 % [12].

В связи с этим важным этапом развития диагностики туберкулеза стало открытие высокоспецифичных белков early secretory antigenic target-6 (ESAT-6) и culture filtrate protein-10 (CFP-10), на основе которых российскими учеными разработан и успешно применяется на практике новый диагностический препарат — туберкулезный рекомбинантный аллерген (Диаскинтест®) [13, 14]. Существенным преимуществом диаскинтеста по сравнению с пробой Манту является отсутствие реакции на препарат у лиц, вакцинированных БЦЖ.

Одним из основных критериев в диагностике туберкулезных заболеваний глаз отечественные фтизиоофтальмологи считают развитие очаговой реакции в тканях глаза (усиление воспаления) при проведении кожного теста. Однако очаговые реакции в оболочках глаза могут возникать в ответ не только на введение туберкулина, но и содержащихся в препарате неспецифических аллергенов, что снижает диагностическую ценность этого теста [6]. Кроме того, при проведении тубдиагностики *in vivo* возможно развитие выраженной воспалительной реакции со стороны глаз, приводящей к тяжелым осложнениям и к ухудшению зрения. Это определяет актуальность поиска альтернативных, неинвазивных диагностических тестов.

В последние годы был разработан и активно применяется во фтизиатрии метод QuantiFERON-TB Gold, который проводится *in vitro* и основан на измерении продукции гамма-интерферона (ИНФγ) (Interferon—Gamma Release Assays или IGRAs) в ответ на стимуляцию клеток периферической крови боль-

ного антигенами, специфичными для *mycobacterium tuberculosis* и отсутствующими в вакцинном штамме БЦЖ *m. bovis* и большинстве микобактерий окружающей среды (за исключением *m. kansasii*, *m. szulgai*, *m. marinum*) [3, 15, 16, 17].

Несмотря на теоретическое обоснование высокой чувствительности и специфичности гамма-интерфероновых тестов, данные об эффективности их применения в реальной клинической практике противоречивы. По данным ряда зарубежных авторов, QuantiFERON-TB Gold обладает хорошей чувствительностью при диагностике туберкулезных увеитов [19, 20], в то время как другие исследователи не обнаружили его преимуществ перед традиционным кожным тестом [21].

Исследования российских фтизиатров свидетельствуют о том, что квантифероновый тест наиболее информативен для диагностики туберкулезного инфицирования на ранних этапах наблюдения за пациентом (чувствительность 77 %, специфичность 86 %). Однако он не позволяет оценивать активность туберкулезного процесса: специфичность теста в разделении больных туберкулезом легких и лиц инфицированных, но без органических проявлений заболевания, составляет лишь 27 % [15]. Информативность теста QuantiFERON-TB Gold при глазных формах туберкулеза в РФ не изучалась.

ЦЕЛЬ работы — оценить информативность теста QuantiFERON-TB Gold у пациентов с воспалительными заболеваниями глаз различной локализации установленной нетуберкулезной и неясной этиологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 117 пациентов, из них 102 взрослых (от 21 до 77 лет) и 15 детей (от 6 до 14 лет). Из них с центральными язвами роговицы — 47; центральными язвами роговицы в сочетании с явлениями переднего увеита — 12; кератитами — 13 (из них центральными — 6, краевыми — 7); кератоувеитами — 8; передними увеитами — 26 (из них 10 детей); периферическими, задними или панувеитами — 11 (из них 5 детей).

У 53 (51,9 %) из 102 взрослых пациентов была установлена (клинически и лабораторно) герпетическая этиология заболевания, у 38 человек (37,3 %) — вторичная бактериальная офтальмоинфекция, у 11 (10,8 %) имел место воспалительный процесс неясной этиологии. Из 15 детей у 5 (33,3 %) увеит (у 4 — передний, у одного — периферический) ассоциировался с ювенильным идиопатическим артритом, у 10 человек (66,7 %) этиология воспалительного процесса в глазу была неясной. Активность увеита в одном или обоих глазах на момент обследования наблюдалась у 12 детей, гранулематозный характер воспаления — у одного.

Все пациенты проходили стандартное клиническое и лабораторное обследование, всем в обяза-

тельном порядке проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки. Уточнялись наличие и характер сопутствующей патологии, проводились консультации профильных специалистов.

Всего было выполнено 129 тестов QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Method (IT) Cellestis. Однократно обследовано 109 человек, 6 пациентов обследовано дважды с интервалом от 1 до 4 мес., одна больная — трижды (с интервалами 1 и 3 мес.), одна пациентка — 5 раз с интервалами от 1 до 3 мес.

QuantiFERON®-TB Gold In-Tube Method (IT) является непрямым методом выявления инфекции *m. tuberculosis* и предназначен для использования в сочетании с оценкой риска наличия инфекции, радиографией и другими клиническими и лабораторными исследованиями. Диагностика проводится *in vitro*. Метод основан на использовании смеси белков ESAT-6, CFP-10 и TB7.7 (p4) для стимуляции клеток гепаринизированной цельной крови. Для выявления клеточного иммунного ответа на эти пептидные антигены применяется количественное определение IFN- γ методом иммуноферментного анализа. Оценка результатов проводилась согласно протоколу производителя тест-системы. Учитывали только положительные ответы (качественный анализ).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Положительный результат QuantiFERON-TB Gold был выявлен всего у 29 из 117 (24,8 %) человек, из них при первичном обследовании — у 26. Из этих 26 человек 2 пациентам проведено обследование в динамике (одна и 4 пробы соответственно). Положительные результаты подтвердились в обоих случаях, во всех 5 пробах. Следует отметить, что частота выявления положительных результатов у взрослых пациентов была в 2 раза выше, чем у детей (у 27 из 102 (26,5 %) и у 2 из 15 (13,3 %) соответственно).

Из 91 больного, имевшего после первичного обследования отрицательный результат QuantiFERON-TB Gold, 6 человек были обследованы повторно; у 3 из них отрицательный результат теста подтвердился (4 пробы). Еще у 3 человек спустя 3–5 мес.,

результат повторного исследования оказался положительным.

Распределение положительных тестов QuantiFERON-TB Gold в зависимости от клинической формы офтальмопатологии представлено в таблице. Наиболее часто положительный результат отмечался при центральных язвах роговицы и стромальных кератитах, сочетавшихся с явлениями переднего увеита (41,7 и 37,5 % соответственно), немного реже — в группе периферических, задних и панувеитов (36,3 %). У пациентов с центральными язвами роговицы без признаков увеита, как и при передних увеитах, такие случаи встречались заметно реже (23,4 и 23,1 % соответственно). При кератитах, протекавших без признаков увеита, независимо от локализации, результаты были отрицательными.

Из 29 больных с положительным QuantiFERON-TB Gold-тестом у фтизиатра и фтизиоофтальмолога, по объективным причинам, были обследованы лишь 12, в том числе 2 ребенка. Для дифференциальной диагностики и выявления активной легочной и внелегочных форм туберкулеза пациентам проводилось специальное обследование, включая углубленное рентгенологическое исследование легких, постановку диаскинтеста и др. В результате у 2 человек (один ребенок и один взрослый) выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов и установлена туберкулезная этиология увеита. Еще у одной взрослой пациентки установлена туберкулезная этиология увеита на фоне туберкулеза легких. У одной пациентки с двусторонней центральной язвой роговицы (предположительно герпетической) и тяжелым двусторонним передним увеитом неясной этиологии тест на QuantiFERON-TB Gold проводился 5 раз. Все результаты исследования в динамике оставались положительными. При отсутствии активной формы туберкулеза других органов была предварительно диагностирована туберкулезная этиология увеита, пациентка госпитализирована в офтальмологическое отделение туберкулезной клиники для прохождения пробного лечения.

Всего из 12 человек, проконсультированных фтизиатрами, глазной туберкулез был подтвержден

Таблица. Частота положительных тестов QuantiFERON-TB Gold при разных клинических формах воспалительных заболеваний глаз

Клинические группы		Тест QuantiFERON-TB Gold			
		число больных	число проб	положительный результат	
				число больных	число проб
Кератит без изъязвления	стромальный центральный	6	6	0	0
	краевой	7	7	0	0
Язва роговицы	центральная	47	49	11 (23,4%)	12 (24,5%)
	центральная + увеит	12	21	5 (41,7%)	9 (42,9)
Кератоувеит	кератит стромальный + увеит	8	8	3 (37,5%)	3 (37,5%)
Увеит	передний	26	27	6 (23,1%)	6 (22,2%)
	периферический, задний или панувеит	11	11	4 (36,4%)	4 (36,4%)
Всего		117	129	29 (24,8%)	34 (26,4%)

у 4 пациентов (33,3 %). У 8 человек активная туберкулезная инфекция какого-либо органа фтизиатрами исключалась. Следует отметить, что из этих 8 человек 4 пациента имели в анамнезе туберкулезную патологию легких и при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки у них были выявлены последствия перенесенной активной формы легочного туберкулеза, а положительный тест на QuantiFERON-TB Gold, вероятно, отражал наличие латентной туберкулезной инфекции.

Следует отметить, что у 9 из 13 детей, которым регулярно проводилась туберкулинодиагностика, фтизиатрами на основании пробы Манту была ранее установлена инфицированность микобактериями туберкулеза. Из них 6 получали специфическую терапию двумя препаратами (в том числе 4 ребенка за 3 мес. — 4 года до постановки QuantiFERON-TB Gold, 2 — во время обследования). У всех этих пациентов QuantiFERON-TB Gold был отрицательным, что, возможно, было обусловлено проведенным (проводимым) лечением. 3 детям противотуберкулезная терапия не проводилась. Из них у одного QuantiFERON-TB Gold был положительным, и при детальном обследовании выявлен туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (см. выше). На основании клинической картины — гранулематозный панувеит с экссудативной отслойкой сетчатки в одном глазу и диссеминированный хориоретинит в стадии ремиссии и частичная атрофия ДЗН в другом — пациенту поставлен диагноз «туберкулезный увеит».

Полученные результаты свидетельствуют о том, что позитивный QuantiFERON-TB Gold может иметь место в отсутствие явных признаков активного или латентного туберкулеза, подтвержденных традиционными методами диагностики (клиническими и инструментальными), принятыми во фтизиатрии. Исходя из имеющихся в литературе данных о высокой специфичности QuantiFERON-TB Gold, можно думать, что в таких случаях он позволяет выявлять латентную форму туберкулезной инфекции, не обнаруживаемую другими методами (так как в настоящее время отсутствуют четкие критерии диагностики латентного туберкулеза, а большинство фтизиатров ориентируются на данные кожных тестов). Полагаем, что при наличии типичных клинических проявлений эти случаи и могут быть предположительно расценены как туберкулез глаза, и пациентам целесообразно проведение пробного специфического лечения. Следует отметить, что, по данным литературы, в единичных случаях положительный QuantiFERON-TB Gold может быть и следствием инфицирования пациента нетуберкулезными микобактериями [22].

Тот факт, что большинство из наблюдавшихся нами больных с герпетической или бактериальной этиологией заболевания и положительным QuantiFERON-TB Gold-тестом трудно поддавались соответствующей этиотропной терапии, может

объясняться отягощающим влиянием туберкулезной инфекции, наличие которой до проведения QuantiFERON-TB Gold не подозревалось и при лечении не учитывалось.

Исходя из полученных данных, показанием к проведению теста QuantiFERON-TB Gold являются заболевания глаз неясной этиологии и прежде всего — устойчивые к традиционным методам лечения. Кроме того, обследованию подлежат пациенты, которым планируется назначение кортикостероидной или иммуносупрессивной терапии (в связи с повышенным риском активации латентной туберкулезной инфекции).

Вместе с тем QuantiFERON-TB Gold в настоящее время не может быть использован изолированно для диагностики активной или латентной туберкулезной инфекции, а должен применяться в комплексе с другими клиническими и инструментальными методами.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщение полученных данных позволяет заключить, что QuantiFERON-TB Gold может явиться информативным методом диагностики туберкулезной инфекции, включая латентную форму, и помочь офтальмологу в выяснении или уточнении причины заболевания глаз, а также в выявлении отягощающего фактора без проведения внутрикожных тестов, нередко дающих ложноположительный результат и связанных с риском обострения воспалительного процесса в глазу вследствие очаговой реакции. Вместе с тем для окончательного определения диагностической ценности квантиферонового теста при туберкулезе глаз необходимы расширенные углубленные исследования в тесном контакте с фтизиатрами.

Литература

1. Перельман М.И. Фтизиатрия. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2007.
2. Abu El-Asrar A.M., Abouammoh M., Al-Mezaine H.S. Tuberculous uveitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2009; 16(4): 188–201.
3. Белишхов В.В. Значение диаскинтеста и квантиферонового теста в диагностике туберкулеза у детей. Фундаментальные исследования. 2012; 7: 34–9.
4. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1376–95.
5. Выренкова Т.Е. Туберкулез глаз. В кн.: Хоменко А.Г., ред. Туберкулез: руководство для врачей. Москва: Медицина; 1996: 398–410.
6. Ченцова О.Б. Туберкулез глаз. Москва: Медицина; 1990.
7. Устинова Е.И., Батаев В.М. Система диагностики туберкулеза глаз, ее обоснование и эффективность. В кн.: Диагностика и дифференциальная диагностика туберкулеза легких и внелегочных локализаций. Санкт-Петербург; 1991: 194–9.
8. Chaturvedi N., Cockcroft A. Tuberculosis screening in health service employees: who needs chest X-rays? Occup. Med. (Lond). 1992; 42(4): 179–82.
9. Menzies R., Vissandjee B., Amyot D. Factors Associated with Tuberculin Reactivity among the Foreign-born in Montreal. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1992; 146: 752–6.

10. Митинская Л.А. Новые технологии при профилактике, выявлении, диагностике и лечении туберкулеза у детей. Проблемы туберкулеза. 2003; 1: 19–25.
11. Мейснер А.Ф., Овсянкина Е.С., Стахеева Л.Б. Туберкулино-диагностика у детей. Скрытая (латентная) туберкулезная инфекция? Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2008; 6: 29–32.
12. Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В. и др. Клинические исследования нового кожного теста «Диаскинтест» для диагностики туберкулеза. Проблемы туберкулеза и болезней легких. 2009; 2: 1–8.
13. Пальцев М.А. Кожная проба с препаратом Диаскинтест — новые возможности идентификации туберкулезной инфекции. Москва: Медицина; 2010.
14. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Еришова Н.Г., Кобулашвили М.Г. Опыт применения нового кожного теста (диаскинтеста) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении. Туберкулез и болезни легких. 2010; 1: 16–9.
15. Васильева Е.В. Разработка подходов к повышению эффективности иммунологической диагностики туберкулеза легких: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Санкт-Петербург; 2013.
16. Andersen P., Munk M.E., Pollock J.M., Doherty T.M. Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000; 356: 1099–104.
17. Mazurek G.H., Zajdowicz M.J., Hankinson A.L. et al. Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon-gamma release assays. Clin. Infect. Dis. 2007; 45(7): 826–36.
18. Menzies D., Pai M., Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann. Intern. Med. 2007; 146(5): 340–54.
19. Babu K., Satish V., Satish S. et al. Utility of QuantiFERON TB gold test in a south Indian patient population of ocular inflammation. Indian J. Ophthalmol. 2009; 57(6): 427–30.
20. Sudharshan S., Ganesh S.K., Balu G. et al. Utility of QuantiFERON®-TB Gold test in diagnosis and management of suspected tubercular uveitis in India. Int. Ophthalmol. 2012; 32(3): 217–23.
21. Ang M., Htoon H.M., Chee S.P. Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon gamma release assay. Ophthalmology. 2009; 116(7): 1391–6.
22. Kuznetsova T.I., Sauty A., Herbolt C.P. Uveitis with occult choroiditis due to Mycobacterium kansasii: limitations of interferon-gamma release assay (IGRA) tests (case report and mini-review on ocular non-tuberculous mycobacteria and IGRA cross-reactivity). Int. Ophthalmol. 2012; 32(5): 499–506.

The experience of applying QuantiFERON-TB Gold tuberculosis test in inflammatory eye diseases

O.S. Slepova¹, L.A. Kovaleva¹, E.V. Denisova¹, E.S. Vakhova¹, M.G. Gamzaev²

¹Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

²Moscow Scientific-Practical Center of Treatment of Tuberculosis, Moscow, Russia
slepowaolga@yandex.ru

The paper assesses the informativeness of QuantiFERON-TB Gold tuberculosis test in inflammatory eye diseases with confirmed nontuberculous or unknown etiology. 117 patients (102 adults and 15 children) were examined; of these, 47 had central corneal ulcer, 12 had central corneal ulcer combined with anterior uveitis; 13 had keratitis (central — 6, peripheral — 7); 8 had keratouveitis; 26 patients (including 10 children) had anterior uveitis, and 11 (including 5 children) had peripheral, posterior or panuveitis. A positive QuantiFERON-TB Gold probe was detected in 29 (24,8%) of patients (26,5% adults and 13,3% children). Of these, central corneal ulcers claimed 23,4% of cases, central corneal ulcers combined with anterior uveitis — 41,7%, keratouveitis — 37,5%, anterior uveitis — 23,1%, and peripheral, posterior or panuveitis 36,4%. Patients with keratitis without ulceration had negative results of QuantiFERON-TB Gold. Of 12 patients with positive QuantiFERON-TB Gold, followed by phthisiatricians and phthisioophthalmologists, ocular tuberculosis was confirmed in 4 patients (33,3%). Given the evidence of the high specificity of QuantiFERON-TB Gold, it may be supposed that, in some cases, the test reveals a latent form of tuberculosis infection that cannot be detected by other methods. We believe that with the presence of typical clinical manifestations of ophthalmopathology these cases can be presumably regarded as ocular tuberculosis. The findings suggest that QuantiFERON-TB Gold can be an informative method for the diagnosis of tuberculosis infection, including its latent form, and help the ophthalmologist to clarify or precise the etiology for eye diseases or to identify the aggravating factors without conducting intradermal tests, which often give false positive results and cause the associated risk of exacerbation of inflammation in the eye due to focal reaction. However, a final assessment of the diagnostic value of the test in ocular tuberculosis requires in-depth research in close collaboration with phthisiatricians.

Keywords: QuantiFERON-TB Gold test; tuberculosis; corneal ulcer; keratitis; uveitis

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:31–6

References

1. *Perel'man M.I.* Phthisiology. National guideline. Moscow: GEOTAR-Media; 2007 (in Russian).
2. *Abu El-Asrar A.M., Abouammoh M., Al-Mezaine H.S.* Tuberculous uveitis. Middle East Afr J Ophthalmol. 2009; 16(4): 188–201.
3. *Belushkov V.V.* Value of Diaskintest and QuantiFERON test in the diagnosis of tuberculosis in children. Fundamental'nye issledovaniya. 2012; 7: 34–9 (in Russian).
4. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention. Diagnostic standards and classification of tuberculosis in adults and children. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2000; 161: 1376–95.
5. *Vyrenkova T.E.* Ocular tuberculosis. In: Khomenko A.G., ed. Tuberculosis: A guide for doctors. Moscow: Meditsina; 1996: 398–410 (in Russian).
6. *Chentsova O.B.* Ocular tuberculosis. Moscow: Meditsina; 1990 (in Russian).
7. *Ustinova E.I., Bataev V.M.* Diagnostic system of ocular tuberculosis, its justification and effectiveness. In: Diagnosis and differential diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. Saint Petersburg; 1991: 194–9 (in Russian).
8. *Chaturvedi N., Cockcroft A.* Tuberculosis screening in health service employees: who needs chest X-rays? Occup. Med. (Lond). 1992; 42(4): 179–82.
9. *Menzies R., Vissandjee B., Amyot D.* Factors Associated with Tuberculin Reactivity among the Foreign-born in Montreal. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1992; 146: 752–6.
10. *Mitinskaya L.A.* New technologies in the prevention, detection, diagnosis and treatment of tuberculosis in children. Problemy tuberkuleza. 2003; 1: 19–25 (in Russian).
11. *Meysner A.F., Ovsyankina E.S., Stakheeva L.B.* Tuberculin skin test in children. Hidden (latent) tuberculosis infection? Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2008; 6: 29–32 (in Russian).
12. *Kiselev V.I., Baranovskiy P.M., Rudykh I.V. et al.* Clinical studies of new skin test "Diaskintest" for the diagnosis of tuberculosis. Problemy tuberkuleza i bolezney legkikh. 2009; 2: 1–8 (in Russian).
13. *Pal'tsev M.A.* Skin test with the "Diaskintest" – new possibilities of identification of tuberculosis infection. Moscow: Meditsina; 2010 (in Russian).
14. *Ovsyankina E.S., Gubkina M.F., Ershova N.G., Kobulashvili M.G.* Experience of application of the new skin test (Diaskintest) for the diagnosis of pulmonary tuberculosis in children and adolescents in the tuberculosis department. Tuberkulez i bolezni legkikh. 2010; 1: 16–9 (in Russian).
15. *Vasil'eva E.V.* Development of approaches towards the improvement of the efficiency of the immunological diagnosis of pulmonary tuberculosis: Synopsis of dissertation of kand. med. nauk. Saint Petersburg.; 2013 (in Russian).
16. *Andersen P., Munk M.E., Pollock J.M., Doherty T.M.* Specific immune-based diagnosis of tuberculosis. Lancet. 2000; 356: 1099–104.
17. *Mazurek G.H., Zajdowicz M.J., Hankinson A.L. et al.* Detection of Mycobacterium tuberculosis infection in United States Navy recruits using the tuberculin skin test or whole-blood interferon-gamma release assays. Clin. Infect. Dis. 2007; 45(7): 826–36.
18. *Menzies D., Pai M., Comstock G.* Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann. Intern. Med. 2007; 146(5): 340–54.
19. *Babu K., Satish V., Satish S. et al.* Utility of QuantiFERON TB gold test in a south Indian patient population of ocular inflammation. Indian J. Ophthalmol. 2009; 57(6): 427–30.
20. *Sudharshan S., Ganesh S.K., Balu G. et al.* Utility of QuantiFERON®-TB Gold test in diagnosis and management of suspected tubercular uveitis in India. Int. Ophthalmol. 2012; 32(3): 217–23.
21. *Ang M., Htoon H.M., Chee S.P.* Diagnosis of tuberculous uveitis: clinical application of an interferon-gamma release assay. Ophthalmology. 2009; 116(7): 1391–6.
22. *Kuznetsova T.I., Sauty A., Herbert C.P.* Uveitis with occult choroiditis due to Mycobacterium kansasii: limitations of interferon-gamma release assay (IGRA) tests (case report and mini-review on ocular non-tuberculous mycobacteria and IGRA cross-reactivity). Int. Ophthalmol. 2012; 32(5): 499–506.

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
 slepowaolga@yandex.ru

Повышение функциональных результатов эксимер-лазерной рефракционной операции при рефракционной амблиопии

Е.В. Сорокина, В.Н. Красногорская, А.Н. Гусев

ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Благовещенск, Россия

Рефракционная амблиопия, обусловленная миопией высокой степени, существенно ограничивает возможность выбора специальности и выполнения профессиональных обязанностей у населения трудоспособного возраста. Для повышения функциональных результатов эксимер-лазерной рефракционной операции у взрослых пациентов с высокой миопией и рефракционной амблиопией в отдаленном послеоперационном периоде разработан способ комплексного лечения, включающий эксимер-лазерную рефракционную операцию Эпи-ЛАСИК и применение препарата Цераксон с последующей электростимуляцией сетчатки и зрительного нерва. Предложенный метод позволяет провести полноценную оптическую коррекцию миопической рефракции, улучшить трофику сетчатки и зрительного нерва и стимулировать процессы передачи нервного импульса по зрительному пути. Данный комплексный метод оказывает разностороннее влияние на зрительный анализатор, способствует высокому эффекту расторможения и стимуляции функций амблиопичного глаза, что обуславливает повышение остроты зрения и сокращение сроков зрительной реабилитации.

Ключевые слова: миопия высокой степени, рефракционная амблиопия, цераксон (цитиколин), электростимуляция сетчатки и зрительного нерва, Эпи-ЛАСИК.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:37–43

На сегодняшний день существует множество методов лечения амблиопии, каждый из которых, по данным литературы, дает положительные результаты у детей [1–4]. Лечение же амблиопии взрослых традиционно считалось малоперспективным. В последнее время ряд зарубежных и отечественных исследований свидетельствуют о возможности повышения остроты зрения у взрослых пациентов с рефракционной и анизетропической амблиопией в отдаленном периоде после проведения эксимер-лазерных рефракционных операций (ЭРО) в связи с адекватной коррекцией аномалий рефракции [5–9]. Это указывает на принципиальную возможность борьбы с данной патологией у взрослых пациентов. Однако не во всех случаях ЭРО приводит к быстрому восстановлению и стабилизации зрительных функций при рефракционной амблиопии (РА) у больных с миопией высокой степени, так как не решает проблемы улучшения трофики сетчатки и стимуляции

процессов передачи нервного импульса в зрительном анализаторе [10].

Применение физиотерапевтических методов и фармакологических препаратов позволяет частично решить эту проблему [11–14]. Так, фосфенэлектростимуляция способствует повышению остроты зрения за счет улучшения регионального и местного кровотока и активации всей зрительной системы: от сенсорной сетчатки до зрительных центров коры головного мозга [12]. В то же время в лечение амблиопии активно внедряется использование лекарственных препаратов, улучшающих процессы нейротрансмиссии в ганглиозных клетках сетчатки и нейротрансмиттерной передачи нервных импульсов по зрительному нерву [11, 14]. Однако в отсутствие адекватной коррекции рефракционных нарушений положительные результаты физиотерапевтического и медикаментозного лечения могут оказаться временными и недостаточно эффективными.

Учитывая возможность повышения зрительных функций амблиопичного глаза после рефракционных операций, необходима разработка комплексного воздействия, направленного на стимуляцию функциональных резервов зрительной системы. Возможно, сочетанное применение ЭРО, медикаментозной терапии ноотропным препаратом и электростимуляции сетчатки и зрительного нерва в составе комплексного лечения РА, обусловленной миопией высокой степени, позволит получить наиболее выраженный и стабильный положительный результат.

ЦЕЛЬ работы — разработка способа комплексного лечения РА при миопии высокой степени, включающего эксимер-лазерную рефракционную операцию Эпи-ЛАСИК и применение препарата Цераксон с последующей электростимуляцией сетчатки и зрительного нерва.

Основные задачи работы:

1. Обосновать целесообразность выполнения эксимер-лазерной рефракционной операции Эпи-ЛАСИК, применения препарата Цераксон и проведения электростимуляции сетчатки и зрительного нерва в составе комплексного лечения РА при миопии высокой степени.

2. Оценить зрительные функции у больных с миопией высокой степени в динамике после проведения комплексного лечения РА.

3. Изучить влияние комплексного лечения на состояние гемодинамики сосудов глаза и орбиты у больных с миопией высокой степени и РА.

4. Оценить воздействие комплексного лечения на электрофизиологические показатели сетчатки и зрительного нерва у больных с миопией высокой степени и РА.

5. Провести сравнительное изучение результатов комплексного лечения и результатов операции Эпи-ЛАСИК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования проведены в Центре микрохирургии глаза Амурской областной клинической больницы с 2009 по 2013 г. Учитывая предполагаемую роль ухудшения гемодинамики сосудов глаза и орбиты в развитии амблиопии у детей, провели оценку состояния гемодинамических показателей у взрослых больных с миопией высокой степени в сочетании с РА и без РА, а также у здоровых лиц без офтальмопатологии. Клиническую эффективность разработанного способа комплексного лечения больных с миопией высокой степени и РА исследовали в сравнении с результатами обследования больных с миопией высокой степени и РА, получавших только стандартную противовоспалительную терапию после проведения эксимер-лазерной рефракционной операции Эпи-ЛАСИК.

Исследование гемодинамических показателей в глазничной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС) и задних коротких цилиарных

артериях (ЗКЦА) проведено с помощью ультразвукового дуплексного сканирования и цветового доплеровского картирования на добровольной основе в трех группах. Первую группу составили 15 больных (28 глаз) с миопией высокой степени и РА, сферический эквивалент рефракции в этой группе составил в среднем $-8,27 \pm 1,31$ дптр, максимальная скорректированная острота зрения (МКОЗ) — $0,48 \pm 0,09$. Во 2-й группе было 15 больных (27 глаз) с миопией высокой степени без РА, сферический эквивалент рефракции составил $-8,17 \pm 1,31$ дптр, МКОЗ — $0,92 \pm 0,05$. В 3-ю группу вошли 15 здоровых лиц (30 глаз) без офтальмопатологии со сферическим эквивалентом рефракции, равным $-0,18 \pm 0,38$ дптр, и остротой зрения (ОЗ) 1,0. Количество женщин и мужчин распределилось равномерно в 1-й и 3-й группах; во 2-й группе преобладали женщины — 80 %. Средний возраст больных составил $24,5 \pm 4,5$ года в 1-й группе, $25,4 \pm 4,1$ года во 2-й группе и $25,7 \pm 3,0$ года в 3-й группе.

Клиническую эффективность разработанного способа комплексного лечения исследовали на добровольной основе у 70 человек (125 глаз) с миопией высокой степени, осложненной РА I (110 глаз) или II (15 глаз) степени с центральной зрительной фиксацией одного или двух глаз (сферический эквивалент рефракции $-8,42 \pm 2,24$ дптр; МКОЗ на амблиопичных глазах от 0,20 до 0,75, в среднем $0,53 \pm 0,14$). Пациенты были разделены на основную группу, получавшую комплексное лечение, и контрольную группу, в которой была проведена только ЭРО Эпи-ЛАСИК. Возраст пациентов составил в среднем $25,0 \pm 4,0$ года в основной группе и $26,9 \pm 4,6$ года в контрольной группе. Из анамнеза было установлено отсутствие полноценной и регулярной оптической коррекции с детского возраста.

Офтальмологическое обследование пациентов включало определение МКОЗ, автокераторефрактометрию в естественных условиях и в условиях циклоплегии, кератопахиметрию, кератотопографию, пневмотонометрию, биомикроскопию, обратную и прямую офтальмоскопию, компьютерную периметрию, определение электрофизиологических показателей — порога электрочувствительности (ПЭЧ) сетчатки и электролабильности (ЭЛ) зрительного нерва, ультразвуковое доплерографическое исследование показателей гемодинамики в ГА, ЦАС и ЗКЦА с определением максимальной ($V_{\max}$) и минимальной ($V_{\min}$) систолической скорости кровотока и индексов периферического сопротивления (R_i , P_i).

ЭРО Эпи-ЛАСИК выполняли на эксимер-лазерной установке «Микроскан 2000 PIC» (Институт общей физики РАН, Россия) с формирующей системой типа «летающего пятна» по персонифицированному алгоритму абляции. Для формирования эпителиального лоскута в ходе операции использовали эпикератом Centurion (Norwood LTD, Australia-USA). В послеоперационном периоде всем пациентам про-

водили стандартный курс противовоспалительной терапии.

В основной группе больных комплексное лечение проводилось согласно следующей схеме.

1-й этап: больным выполняли ЭРО Эпи-ЛАСИК, в послеоперационном периоде проводили стандартный курс противовоспалительной терапии.

2-й этап: через 14 дней после ЭРО Эпи-ЛАСИК пациентам вводили раствор препарата Цераксон в дозе 500 мг в 5 мл физиологического раствора внутривенно медленно, ежедневно в течение 10 дней.

3-й этап: непосредственно после введения препарата Цераксон в течение 10 дней проводили электростимуляцию сетчатки и зрительного нерва, используя аппарат ЭСОМ МНПП «Нейрон». Полученные при диагностике показатели состояния сетчатки (ПЭЧ) и зрительного нерва (ЭЛ) использовали для построения программы индивидуальной лечебной стимуляции.

Регистрацию данных динамического наблюдения проводили перед операцией и через 14 дней, через месяц после операции (что соответствовало окончанию курса консервативного стимулирующего лечения в основной группе больных), 3 мес., 6 мес. и год.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы Microsoft Excel — 2007. Вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение среднего арифметического, критерий различия Стьюдента, на основании которого определяли показатель достоверности различия (p). Для сравнения показателей внутри группы в динамике использовался двухвыборочный t -критерий для зависимых выборок, для сравнения показателей между основной и контрольной группами использовался двухвыборочный t -критерий для независимых выборок. Все данные приведены в формате среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительная характеристика гемодинамических показателей сосудов глаза и орбиты у больных с миопией высокой степени. Проведено ультразвуковое исследование показателей гемодинамики в ГА, ЦАС и ЗКЦА в 1-й группе — больных с миопией высокой степени и РА в сравнении со 2-й группой — больных с миопией высокой степени и 3-й группой — здоровых лиц (табл. 1).

Выявлено статистически достоверное ($p < 0,05$) повышение индексов периферического сопротивления (R_i , P_i) и снижение скоростных показателей кровотока у всех больных с миопией высокой степени (1-я и 2-я группы) по сравнению с

группой здоровых лиц (3-я группа). При этом у больных с миопией высокой степени и наличием РА (1-я группа) зарегистрированы более низкие скоростные показатели кровотока и более высокие индексы периферического сопротивления по сравнению с данными больных с миопией высокой степени без РА (2-я группа). Так, $V_{\max}$ в ГА в 1-й группе была в среднем на 16 % ниже, чем во 2-й группе и на 31 % ниже, чем в 3-й группе. Индексы периферического сопротивления R_i и P_i в ГА в 1-й группе были на 5 и 8 % выше, чем во 2-й группе, а также на 14 и 30 % выше в сравнении с 3-й группой соответственно. Скоростные показатели кровотока в ЦАС в 1-й группе были в среднем на 10 % ниже, чем во 2-й группе, и на 23 % ниже, чем в 3-й группе. Индексы периферического сопротивления R_i и P_i в ЦАС в 1-й группе были на 14 и 31 % выше, чем во 2-й группе, а также на 21 и 47 % выше, чем в 3-й группе соответственно. Скоростные показатели кровотока в ЗКЦА в 1-й группе были на 18 % ниже, чем во 2-й группе, и на 31 % ниже, чем в 3-й группе. Индексы периферического сопротивления R_i и P_i в ЗКЦА в 1-й группе были на 9 и 21 % выше, чем во 2-й группе, а также на 17 и 39 % выше, чем в 3-й группе соответственно.

Таким образом, проведенные исследования позволяют предположить, что нарушение кровообращения в сосудах, питающих сетчатку, играет определенную роль в развитии РА. Применение медикаментозного лечения, направленного на улучшение показателей гемодинамики сосудов глаза и орбиты, является патогенетически обоснованным для достижения положительных функциональных результатов.

Динамика изменения рефракционных показателей больных после ЭРО Эпи-ЛАСИК. Выполнение ЭРО Эпи-ЛАСИК привело к статистически достоверному изменению рефракционных показателей по сравнению с предоперационным уровнем у всех больных. Средние показатели остаточной аметропии в послеоперационном периоде ни в одной из групп не превышали $\pm 0,75$ дптр, что свидетельствует об успешной реализации запланированного выхода в эметропию (средний показатель сферы составил

Таблица 1. Гемодинамические показатели сосудов глаза и орбиты

Группа	Показатель	ГА	ЦАС	ЗКЦА
1	$V_{\max}$	$23,23 \pm 3,41$ см/с	$12,41 \pm 2,37$ см/с	$9,08 \pm 1,58$ см/с
	P_i	$1,48 \pm 0,32$	$1,64 \pm 0,46$	$1,66 \pm 0,40$
	R_i	$0,74 \pm 0,08$	$0,77 \pm 0,11$	$0,78 \pm 0,10$
2	$V_{\max}$	$27,56 \pm 2,19$ см/с	$13,83 \pm 2,40$ см/с	$11,09 \pm 1,70$ см/с
	P_i	$1,38 \pm 0,37$	$1,26 \pm 0,28$	$1,37 \pm 0,29$
	R_i	$0,70 \pm 0,12$	$0,68 \pm 0,08$	$0,71 \pm 0,07$
3	$V_{\max}$	$33,43 \pm 2,79$ см/с	$16,14 \pm 3,02$ см/с	$13,20 \pm 2,16$ см/с
	P_i	$1,14 \pm 0,14$	$1,11 \pm 0,15$	$1,19 \pm 0,17$
	R_i	$0,65 \pm 0,04$	$0,64 \pm 0,05$	$0,66 \pm 0,05$

0,06 ± 0,57 дптр; средний показатель цилиндра -0,42 ± 1,04 дптр; сферический эквивалент рефракции -0,15 ± 0,89 дптр). Динамическое наблюдение показало отсутствие регресса рефракционного эффекта и его стабильность на протяжении 12 мес. Стабильность рефракционных показателей исключает их влияние на уровень послеоперационной ОЗ.

Динамика изменения остроты зрения в результате комплексного лечения. ОЗ через 14 дней после ЭРО Эпи-ЛАСИК в большинстве случаев достигла уровня исходной МКОЗ. Статистически достоверной разницы между средними показателями основной (ОЗ = 0,51 ± 0,17) и контрольной (ОЗ = 0,51 ± 0,16) групп отмечено не было. Дальнейшее проведение комплексного лечения в основной группе, однако, привело к более значительному повышению средней ОЗ ($p < 0,01$) и более активной положительной динамике прироста ОЗ в течение года по сравнению с результатами контрольной группы (рис. 1). Так, в основной группе больных непосредственно после проведенного комплексного лечения (один месяц) средний прирост ОЗ составил +0,28 ± 0,12, в то время как в контрольной группе отмечен средний прирост ОЗ +0,04 ± 0,13. Динамическое наблюдение показало более быстрое и значительное увеличение остроты зрения у пациентов основной группы, где средний прирост ОЗ оставался в 2,4 раза выше через 3 мес., в 1,9 раза выше через 6 мес. и в 1,6 раза выше через год, чем в контрольной группе.

Положительные результаты комплексного лечения были получены у всех пациентов основной группы независимо от степени амблиопии. Как следует из результатов проведенного исследования, выраженность повышения ОЗ на различных этапах комплексного лечения зависела от степени РА. Непосредственно после лечения средняя ОЗ составила 0,82 ± 0,15 у пациентов с РА I степени и 0,56 ± 0,14 у пациентов с РА II степени, что позволило снять диагноз РА в 56 % случаев, а в остальных случаях снизить степень РА уже через месяц после ЭРО. Через год динамического наблюдения полученная высокая ОЗ при РА I степени (в среднем 0,99 ± 0,06) позволила

снять диагноз РА в 96 % случаев, при РА II степени (в среднем 0,84 ± 0,12) — в 57 % случаев, а в остальных случаях снизить степень амблиопии. В контрольной группе отмечена слабая тенденция к постепенному повышению ОЗ в течение года, где средняя ОЗ достигла уровня основной группы, полученного через месяц после ЭРО, лишь через 6 мес. составив 0,81 ± 0,11 у пациентов с РА I степени и 0,58 ± 0,17 у пациентов с РА II степени.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что предложенный способ комплексного лечения способствует более значительному повышению ОЗ и более активной положительной тенденции прироста ОЗ в процессе динамического наблюдения в течение года в сравнении с проведением только ЭРО Эпи-ЛАСИК.

Оценка воздействия комплексного лечения на гемодинамические показатели сосудов глаза и орбиты. Исследование кровотока позволило определить умеренное снижение скорости кровотока и увеличение вазорезистентности в сосудах глаза и орбиты у всех больных с миопией высокой степени и РА, что свидетельствует об ухудшении кровообращения глаза при развитии заболевания. Проведение комплексного лечения привело к статистически достоверному улучшению гемодинамических показателей, что выражалось в значительном увеличении скоростных характеристик кровотока (практически до нормы) непосредственно после лечения (рис. 2): отмечено увеличение Vmax на 36 % (в среднем до 32,01 ± 3,43 см/с) в ГА, на 46 % (до 18,35 ± 3,24 см/с) — в ЦАС, на 49 % (до 13,96 ± 1,77 см/с) — в ЗКЦА. В процессе дальнейшего динамического наблюдения в основной группе отмечали некоторое снижение скоростных показателей кровотока, которые, однако, оставались достоверно выше исходного уровня ($p < 0,01$). Даже через год после ЭРО Vmax составила 27,80 ± 3,98 см/с в ГА, 15,82 ± 2,70 см/с в ЦАС и 11,59 ± 1,74 см/с в ЗКЦА, что выше исходного на 18, 26 и 23 % соответственно.

При этом стоит отметить стабильное уменьшение вазорезистентности сосудов глаза и орбиты как непосредственно после проведения комплексного

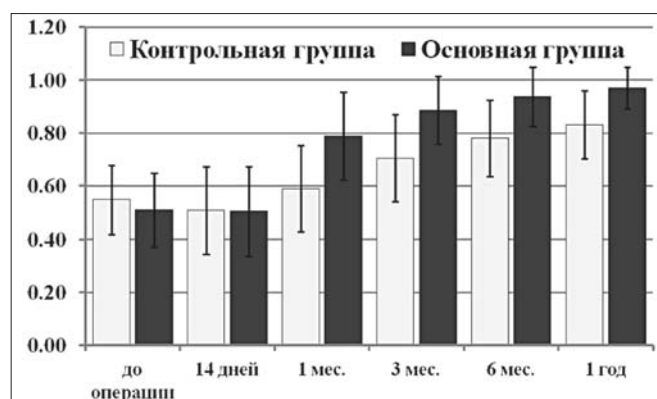
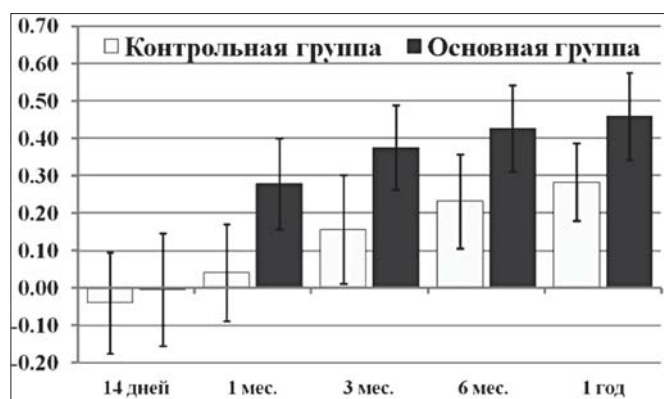


Рис. 1. Средний прирост ОЗ (слева) и средняя ОЗ (справа) в динамике после ЭРО.

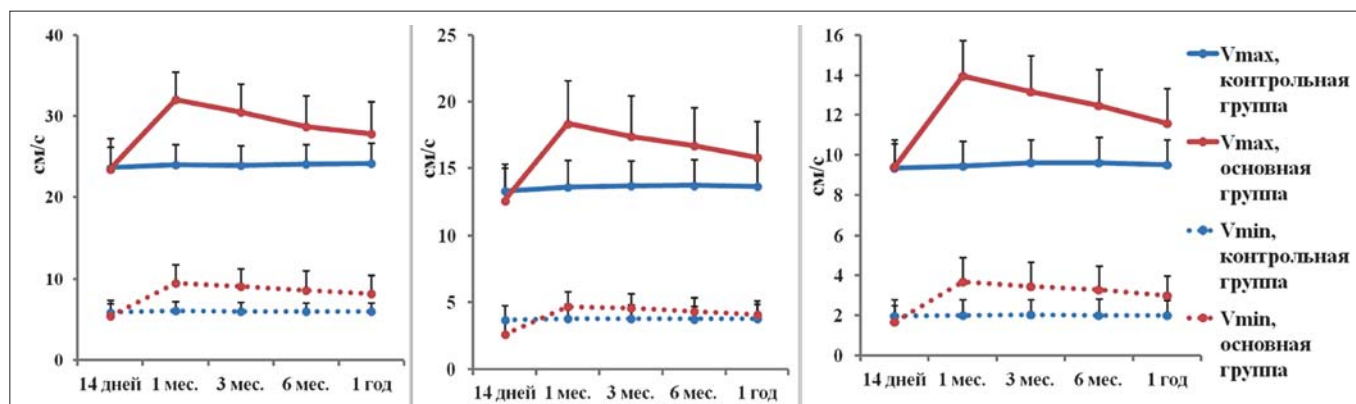


Рис. 2. Скоростные показатели ($V_{\max}$ и $V_{\min}$) кровотока в ГА, ЦАС и ЗКЦА.

лечения (снижение P_i на 17 % — до $1,34 \pm 0,24$ в ГА, на 13 % — до $1,50 \pm 0,25$ в ЦАС, на 21 % — до $1,49 \pm 0,31$ в ЗКЦА), так и в течение года динамического наблюдения (P_i $1,35 \pm 0,25$ в ГА, $1,48 \pm 0,23$ в ЦАС, $1,51 \pm 0,30$ в ЗКЦА). В контрольной группе в течение года динамического наблюдения отмечали незначительное изменение скоростных гемодинамических показателей ($V_{\max}$, $V_{\min}$, V_{med}), разница индексов периферического сопротивления (P_i , R_i) была статистически недостоверна в ГА, ЦАС и ЗКЦА. Повышение скоростных параметров кровотока в сочетании со снижением вазорезистентности в сосудах, кровоснабжающих сетчатку, после комплексного лечения свидетельствуют об улучшении кровообращения глаза у больных миопией высокой степени с РА и способствуют улучшению и стабилизации зрительных функций.

Динамика изменения электрофизиологических показателей состояния сетчатки и зрительного нерва в результате комплексного лечения. Изучение ПЭЧ сетчатки и ЭЛ зрительного нерва у больных с миопией высокой степени и РА выявило значительные отклонения их значений от нормы. Зарегистрированы сопоставимые значительно повышенные показатели ПЭЧ сетчатки у пациентов основной (в среднем до $201,1 \pm 41,0$ мкА) и контрольной (в среднем до $204,7 \pm 24,7$ мкА) групп по сравнению с нормой (35–80 мкА). Наряду с этим выявлена статистически

достоверная разница ($p < 0,01$) между исходными показателями ПЭЧ при РА I степени (в среднем $196,8 \pm 41,1$ мкА в основной и $197,4 \pm 18,7$ мкА в контрольной группах) и РА II степени (в среднем $235,7 \pm 19,0$ мкА в основной и $228,8 \pm 21,7$ мкА в контрольной группах), что свидетельствует о более выраженных нарушениях процессов нейротрансмиссии в ганглиозных клетках сетчатки при РА II степени. Также зарегистрированы сопоставимые умеренно сниженные показатели ЭЛ зрительного нерва у пациентов основной (в среднем до $30,2 \pm 2,1$ Гц) и контрольной (в среднем до $30,8 \pm 2,1$ Гц) групп по сравнению с нормой (40–55 Гц). Выявлена статистически достоверная разница ($p < 0,01$) между исходными показателями ЭЛ при РА I степени (в среднем $30,5 \pm 2,0$ Гц в основной и $31,2 \pm 1,8$ Гц в контрольной группах) и РА II степени (в среднем $27,7 \pm 1,4$ Гц в основной и $28,4 \pm 2,1$ Гц в контрольной группах), что свидетельствует о более выраженных нарушениях процессов нейротрансмиссии в аксиальном пучке зрительного нерва при РА II степени.

После проведения комплексного лечения в основной группе больных отмечали значительный положительный эффект улучшения электрофизиологических показателей, выражающийся в снижении ПЭЧ в 2,5 раза (в среднем до $85,3 \pm 28,3$ мкА) и повышении ЭЛ в 1,5 раза (в среднем до $39,5 \pm 2,5$ Гц) (рис. 3).

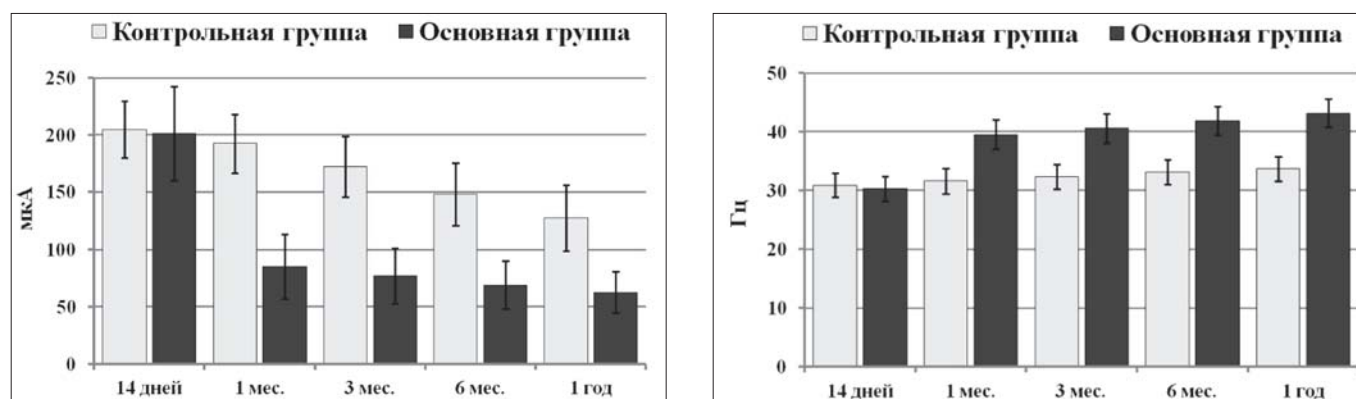


Рис. 3. Изменение среднего ПЭЧ (слева) и средней ЭЛ (справа) в основной и контрольной группах.

В процессе динамического наблюдения в основной группе отмечали стабильную тенденцию к дальнейшему снижению ПЭЧ и повышению ЭЛ. Через 3 мес. средний ПЭЧ достиг пределов нормы, составив $76,8 \pm 24,2$ мкА, и оказался на 10 % ниже, чем непосредственно после комплексного лечения. В последующем через 6 мес. зафиксировали стабилизацию ПЭЧ в пределах нормы. К году динамического наблюдения в основной группе средний ПЭЧ оставался в пределах нормы, составив $62,7 \pm 18,1$ мкА, что на 69 % ниже исходного уровня. При этом ЭЛ также в среднем достигла пределов нормы через 3 мес., составив $40,6 \pm 2,5$ Гц, и оказалась на 3 % выше, чем непосредственно после комплексного лечения. К году динамического наблюдения в основной группе средняя ЭЛ оставалась в пределах нормы, составив $43,2 \pm 2,4$ Гц, что на 43 % выше исходного уровня.

В контрольной группе значительного изменения ПЭЧ и ЭЛ после ЭРО отмечено не было, однако прослеживалась тенденция к постепенному снижению среднего ПЭЧ и повышению средней ЭЛ на протяжении года динамического наблюдения по сравнению с исходными значениями. ПЭЧ сетчатки составил в среднем $192,4 \pm 25,7$ мкА через месяц, $172,3 \pm 26,7$ мкА через 3 мес., $148,2 \pm 27,1$ мкА через 6 мес. и $127,6 \pm 28,4$ мкА через год, что на 38 % ниже по сравнению с исходным уровнем. При этом ЭЛ зрительного нерва составила в среднем $31,6 \pm 2,2$ Гц через месяц, $32,3 \pm 2,1$ Гц через 3 мес., $33,1 \pm 2,1$ Гц через 6 мес. и $33,7 \pm 2,1$ Гц через год после операции, что на 9 % выше исходного значения.

Таким образом, в результате проведенного комплексного лечения произошло достоверное улучшение электрофизиологических показателей состояния сетчатки и зрительного нерва, что выражается в значительном снижении ПЭЧ сетчатки и повышении ЭЛ зрительного нерва по сравнению с исходным уровнем, а также с результатами контрольной группы при РА у больных с миопией высокой степени. По нашему мнению, это связано с комплексным воздействием ряда факторов. Во-первых, восстановление соразмерности глаза и проецирование на сетчатку четкого изображения предметов внешнего мира в результате проведения ЭРО способствует адекватному раздражению фоторецепторов центральной зоны. Во-вторых, сочетанное воздействие препарата Цераксон и электростимуляции сетчатки и зрительного нерва способствует улучшению трофики сетчатки и стимулирует процессы передачи нервного импульса по зрительному пути, что приводит к сокращению сроков нормализации электрофизиологических показателей и сохранению устойчивости полученных результатов. В контрольной группе отмечали менее выраженную, но стабильную тенденцию к улучшению электрофизиологических показателей состояния сетчатки и зрительного нерва на протяжении года. По всей видимости, это связано с восстанов-

лением соразмерности глаза и проецированием на сетчатку четкого изображения предметов внешнего мира в результате проведения ЭРО.

ВЫВОДЫ

1. Разработан способ комплексного лечения РА у больных с миопией высокой степени, включающий эксимер-лазерную рефракционную операцию Эпи-ЛАСИК, применение препарата Цераксон с последующей электростимуляцией сетчатки и зрительного нерва, позволяющий провести полноценную оптическую коррекцию миопической рефракции, улучшить трофику сетчатки и зрительного нерва, стимулировать процессы передачи нервного импульса по зрительному пути и направленный на повышение остроты зрения и сокращение сроков зрительной реабилитации.

2. Доказана клиническая эффективность комплексного лечения РА у больных с миопией высокой степени в виде увеличения остроты зрения в среднем на $0,28 \pm 0,12$ непосредственно после его окончания, что позволило снять диагноз РА в 79 % случаев при I степени и снизить степень РА во всех случаях при II степени. Через год динамического наблюдения полученные результаты высокой остроты зрения позволили снять диагноз РА при I степени в 96 % случаев, при II степени — в 57 % случаев, в остальных случаях — снизить степень РА.

3. В результате комплексного лечения установлено достоверное улучшение гемодинамических показателей сосудов глаза и орбиты. Непосредственно после него зарегистрировано увеличение скорости кровотока в ГА на 36 %, в ЦАС — на 46 %, в ЗКЦА — на 49 %. На фоне повышения скоростных показателей кровотока отмечено снижение индексов периферического сопротивления P_i в ГА на 17 %, в ЦАС — на 13 %, в ЗКЦА — на 21 %.

4. Выявлено достоверное улучшение электрофизиологических показателей состояния сетчатки и зрительного нерва в результате комплексного лечения, выражающееся в снижении ПЭЧ сетчатки в среднем в 2,5 раза и повышении ЭЛ зрительного нерва в среднем в 1,5 раза.

5. Сравнительное изучение результатов комплексного лечения и результатов контрольной группы показало, что уровень остроты зрения, позволивший снять диагноз РА I степени, был достигнут в основной группе в 79 % случаев через месяц, а в контрольной группе в 61 % случаев через год.

Литература

1. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Фархутдинова А.А., Фаттахов Б.Т. LASIK в лечении рефракционной амблиопии у детей. Офтальмохирургия. 2009; (2): 4–7.
2. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Хуснитдинов И.И., Фархутдинова А.А. Рефракционная амблиопия. Хирургическое и консервативное лечение детей и подростков. Уфа: ГУП РБ УПК; 2010.
3. Гончарова С.А., Пантелеев Г.В., Тырлова Е.И. Амблиопия. Луганск: Янтар, 2006.
4. Сорокина Е.В., Красногорская В.Н. Современные методы лечения амблиопии. Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2013; 48: 105–12.

5. Арутюнова О.В., Назарова Г.А. Эксимер-лазерная коррекция зрения как предварительный этап восстановительного лечения взрослых пациентов с амблиопией. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2007; 7(2): 20.
6. Арутюнова О.В., Манько О.М., Назарова Г.А. Об эффективности метода комплексной коррекции амблиопии. В кн.: Материалы международного научного конгресса «ФЕМТЕК». Москва; 2007: 8.
7. Barequet I.S., Wygnanski-Jaffe T., Hirsh A. Laser in situ keratomileusis improves visual acuity in some adults with amblyopia. J. Refract. Surg. 2004; 20: 25–8.
8. Dai J., Chu R., Zhou X. et al. One-year outcomes of Epi-LASIK for myopia. J. Refract. Surg. 2006; 22: 589–95.
9. Soloway B.D. Is Epi-LASIK the future of corneal refractive surgery. Refractive Eye care for ophthalmologist. 2005; 9 (3): 45–46.
10. Сорокина Е.В., Красногогорская В.Н. Результаты исследования показателей гемодинамики сосудов глаза и орбиты у больных миопией высокой степени с рефракционной амблиопией. Дальневосточный медицинский журнал. 2012; (4): 79–81.
11. Азнаурян И.Э. Медикаментозная составляющая в комплексном лечении амблиопий. Детская и подростковая реабилитация. 2006; (4): 55–9.
12. Коротких С.А., Коротких В.С., Петров С.В. Динамическая электростимуляция после эксимер-лазерных операций по технологии ЛАСЕК. Рефлексотерапия. 2007; 19 (1): 35–7.
13. Пономарчук В.С., Терлецкая О.Ю., Слободяник С.Б. и др. Фосфенэлектростимуляция в офтальмологии. Опыт работы лаборатории функциональных методов исследования органа зрения. Газета «Новости медицины и фармации». Офтальмология (363). 2011.
14. Porciatti V., Schiavi C., Benedetti P., Baldi A., Campos E. Cytidine-5'-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually-evoked potentials of amblyopic subjects. Current Eye Research. 1998; 17 (2): 141–8.

Improving functional outcomes of eximer laser refractive surgery in refractive amblyopia

E.V. Sorokina, V.N. Krasnogorskaya, A.N. Gusev

Amur State Medical Academy, Blagoveshchensk, Russian Federation
Sorokelena1@yandex.ru

Refractive amblyopia, caused by high myopia, substantially limits the choice of profession and the ability to work efficiently in population of employable age. To improve functional results of eximer laser refractive surgery in adult patients with high myopia and refractive amblyopia in the remote postsurgery period, the authors developed a combined treatment method, which includes eximerlaser refractive surgery Epi-LASIK and the use of ceraxon medication, followed by electrical stimulation of the retina and the optic nerve. This method ensures full-scale optical correction of myopic refraction, a better trophic supply of the retina and the optic nerve, and stimulates nerve impulse transmission along the visual pathway. The combined method has versatile impact on the visual analyzer, contributes to effective disinhibition and stimulation of amblyopic eye functions, which triggers an improvement of visual acuity and reduction of postoperative rehabilitation period.

Keywords: high myopia, refractive amblyopia, hemodynamics, ceraxon (citicoline), electrical stimulation of retina and optic nerve, Epi-LASIK.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:37–43

References

1. Bikbov M.M., Bikbulatova A.A., Farkhutdinova A.A., Fattahov B.T. LASIK for the treatment of refractive amblyopia in children. Oftal'mokhirurgiya. 2009; (2): 4–7 (in Russian).
2. Bikbov M.M., Bikbulatova A.A., Husnitdinov I.I., Farkhutdinova A.A. Refractive amblyopia. Surgical and conservative therapy of children and adults. Ufa: GUP ZB UPK; 2010 (in Russian).
3. Goncharova S.A., Pantelev G.V., Tyrlovaya E.I. Amblyopia. Lugansk: Yantar; 2006 (in Russian).
4. Sorokina E.V., Krasnogorskaya V.N. Modern methods of amblyopia treatment. Bjulleten' fiziologii i patologii dykhanija. 2013; 48: 105–12 (in Russian).
5. Arutyunova O.V., Nazarova G.A. Excimer laser vision correction as a preliminary step in rehabilitation therapy of patients with amblyopia. Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya. 2007; 7 (2): 20 (in Russian).
6. Arutyunova O.V., Man'ko O.M., Nazarova G.A. About efficiency of amblyopia complex correction. In: Mezhdunarodnyj nauchnyj kongress «FEMTEK». Moscow; 2007: 8 (in Russian).
7. Barequet I.S., Wygnanski-Jaffe T., Hirsh A. Laser in situ keratomileusis improves visual acuity in some adults with amblyopia. J. Refract. Surg. 2004; 20: 25–8.
8. Dai J., Chu R., Zhou X. et al. One-year outcomes of Epi-LASIK for myopia. J. Refract. Surg. 2006; 22: 589–95.
9. Soloway B.D. Is Epi-LASIK the future of corneal refractive surgery. Refractive Eye care for ophthalmologist. 2005; 9(3): 45–46.
10. Sorokina E.V., Krasnogorskaya V.N. Research results of the study eye vessels and orbit hemodynamics in patients with high myopia and refractive amblyopia. Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal. 2012; (4): 79–81 (in Russian).
11. Aznauryan I.E. Medicamental component in complex therapy of amblyopia. Detskaja i podrostkovaja rehabilitacija. 2006; (4): 55–9 (in Russian).
12. Korotkikh S.A., Korotkikh V.S., Petrov S.V. Dynamic electroneurostimulation after excimer laser surgery LASEK. Refleksoterapiya. 2007; 19 (1): 35–7 (in Russian).
13. Ponomarchuk B.C., Terleckaya O.Yu., Slobodyanik et al. Fosfenelektrostimulation in ophthalmology. Experience of the research laboratory in using functional methods for the study of vision apparatus. Gazeta "Novosti mediciny i farmacii" Oftal'mologija (363). Special issue. 2011 (in Russian).
14. Porciatti V., Schiavi C., Benedetti P., Baldi A., Campos E. Cytidine-5'-diphosphocholine improves visual acuity, contrast sensitivity and visually-evoked potentials of amblyopic subjects. Current Eye Research. 1998; 17 (2): 141–48.

Адрес для корреспонденции: 675000 ГБОУ ВПО «Амурская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Благовещенск, Россия
sorokelena1@yandex.ru

Анализ клинической эффективности дифференцированной тактики хирургического лечения неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации

А.П. Тидулаева¹, А.-Г.Д. Алиев^{1, 2}

¹ ГБУНКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза» Минздрава Республики Дагестан, Каспийск,

² ГБОУ ВПО «Дагестанская государственная медицинская академия» Минздрава РФ, Махачкала, Российская Федерация

Проведен клинический анализ эффективности комплексного хирургического метода лечения неэкссудативной возрастной макулярной дегенерации (ВМД) — метаболической хирургии, включающей одномоментное выполнение операции реваскуляризации хориоидеи с использованием нового бинарного аллотрансплантата, пересечение поверхностной височной артерии и введение в субтеноновое пространство глаза полипептидных биорегуляторов. Метаболическая хирургия проведена 177 пациентам в возрасте $67,6 \pm 5,6$ года с различными стадиями неэкссудативной ВМД. Показано значительное и длительное (период наблюдения до 2 лет) повышение зрительных функций в 85 % случаев.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, реваскуляризация хориоидеи, бинарный аллотрансплантат, метаболическая хирургия.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:44–49

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является одной из наиболее частых заболеваний у лиц пожилого возраста и ведущей причиной необратимой потери зрения вплоть до профессиональной слепоты в индустриально развитых странах мира [1, 2]. По данным разных авторов, частота дегенеративных поражений макулярной зоны в старческом возрасте достигает 30–46 % [3, 4].

ВМД характеризуется сложностью этиопатогенеза и полиморфностью клинических проявлений, что обуславливает различные тактические подходы к лечению заболевания в зависимости от его стадии и формы. В основе развития ВМД, по мнению ряда авторов, лежит прогрессирующее ухудшение хориоидального кровообращения и снижение функциональной активности пигментного эпителия сетчатки, что определяет обоснованность оперативных вмешательств, направленных на коррекцию гемодинамических нарушений [5–8]. Основной причиной недостаточной эффективности медикаментозного лечения дегенераций сетчатки является

сложность создания необходимой концентрации лекарственного вещества непосредственно в области патологического процесса, что не позволяет достичь выраженного гемодинамического и функционального эффекта.

Одним из наиболее эффективных методов стимуляции регионарной гемодинамики при ишемических процессах сетчатки и зрительного нерва признаны в настоящее время операции прямой и непрямой реваскуляризации сосудистой оболочки [9, 10] а также вазореconstructивные операции [11]. Выраженность и длительность эффекта операций прямой реваскуляризации хориоидеи зависит от гистоморфологических характеристик используемого трансплантата. Вот почему новые подходы к реваскуляризирующим операциям мы видим в применении составов с различным сроком биодеструкции составляющих его компонентов.

ЦЕЛЬ исследования — анализ клинической эффективности комплексного хирургического лечения неэкссудативной ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Патогенетически ориентированная комплексная хирургическая методика лечения пациентов с ишемическими поражениями заднего отрезка глаза — метаболическая хирургия — состоит из следующих одновременно выполняемых манипуляций: 1) вазореконструктивная операция (ВРО); 2) введение в субтеноново пространство к заднему полюсу глаза полипептидных биорегуляторов (ретиаламин, кортексин) на вискоэластическом препарате (2 % раствор метилцеллюлозы или гиалуроната натрия); 3) меридиональная бинарная склеропластика с имплантацией разработанного нами бинарного аллотрансплантата [12], компонентами которого является твердая мозговая оболочка и коллагеновая губка, обладающие в силу своих гистоморфологических свойств различными сроками резорбции и, соответственно, замещения богато васкуляризированной соединительной тканью.

В исследование включено 233 пациента (273 глаза), в том числе 154 женщины и 79 мужчин в возрасте от 42 до 78 лет (в среднем $67,6 \pm 5,6$ года) с различными стадиями ВМД без проявлений хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ). Стадия заболевания оценивалась на основании классификации AREDS. Критерием исключения было наличие у пациента признаков активной или рубцовой ХНВ, клинических изменений, свидетельствующих о высоком риске развития ХНВ по меньшей мере на одном глазу, наличие иных заболеваний глаз, приводящих к значимому снижению зрительных функций.

Распределение пациентов по возрасту в зависимости от стадии заболевания представлено в таблице 1.

В зависимости от применяемого метода лечения все пациенты были распределены на 3 группы.

I группа (контрольная) состояла из 56 пациентов (63 глаза) с различными стадиями неэкссудативной ВМД (AREDS II–IV), которым было проведено консервативное медикаментозное лечение. II группа включала 96 пациентов (117 глаз) с различными стадиями неэкссудативной ВМД (AREDS II–IV), которым проведено хирургическое лечение: операция реваскуляризации глазного яблока путем введения в субтеноново пространство бинарного аллотрансплантата (бинарная склеропластика — БСП) в сочетании с субтеноновым введением пептидных биорегуляторов (ПБР) (ретиаламин, кортексин). В III группе, состоявшей из 81 пациента (93 глаза) с различными стадиями неэкссудативной ВМД (AREDS II–IV), было проведено комбинированное хирургическое лечение: БСП с субтеноновым введением ПБР в сочетании с одномоментной вазореконструктивной операцией (ВРО) — пересечением поверхностной височной артерии.

Всем пациентам II–III групп хирургическое лечение проводилось на фоне общепринятой медикаментозной терапии.

Распределение пациентов по группам в зависимости от применяемого метода лечения ВМД представлено в таблице 2.

Контроль в динамике проводился в различные периоды после лечения, но обязательными были следующие сроки: 1 месяц, 6 месяцев, 1,5–2 года.

Критериями оценки эффективности лечения являлись следующие показатели: средняя прибавка максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) не менее, чем на 0,02; увеличение пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ) в области высоких и средних пространственных частот; повышение показателя световой чувствительности центрального поля зрения; укорочение времени восстановления исходной остроты зрения (ВВОЗ) по данным модифицированного фотостресс-теста; отсутствие отрицательной динамики по результатам офтальмоскопии и ОКТ-мониторинга; стабильность достигнутого результата.

Всем пациентам проводили комплексное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, рефрактометрию, тонометрию, кинетическую периметрию, компьютерную статическую периметрию центрального поля зрения (30°), визоконтрастопериметрию, исследование ВВОЗ после засвета (фотостресс-тест), офтальмоскопию, офтальмохромоскопию, биомикроскопию и биомикроофтальмоскопию с трехзеркальной линзой

Таблица 1. Распределение пациентов по возрасту и стадиям ВМД

Нозология по стадиям	Возраст				Всего пациентов	Всего глаз
	42–50	51–60	61–70	71–80		
Ранняя ВМД (категория II AREDS)	17	22	28	19	86	99
Промежуточная ВМД (категория III AREDS)		24	31	26	81	96
Поздняя ВМД (категория IV AREDS) атрофическая форма		11	31	24	66	78
Всего	17	57	90	69	233	273

Таблица 2. Распределение пациентов по группам в зависимости от метода лечения ВМД

№	Группы	Количество пациентов	Количество глаз	
			абс.	%
I	Медикаментозное	56	63	23,1
II	БСП + субтеноновое введение ПБР	96	117	42,9
III	БСП + субтеноновое введение ПБР + ВРО	81	93	34,0
Всего		233	273	100

Гольдмана, оптическую когерентную томографию (ОКТ) макулярной области сетчатки, фундусфотосъемку.

Консервативное лечение заключалось в назначении местной (в виде парабульбарных и субконъюнктивальных инъекций) и системной медикаментозной терапии. Тактика ведения пациентов всех групп определялась стадией ВМД и выраженностью дистрофических процессов на глазном дне.

На ранних стадиях, характеризовавшихся наличием только макулярных друз либо мелких дефектов пигментного эпителия, назначались курсы антиагрегантов (трентал, сермион, фосфаден, танакан), сосудорасширяющих препаратов (компламин, галидор, никотиновая кислота), антисклеротических (мисклерон, синвастатин) препаратов, антиоксидантов (мексидол, милдронат, эмоксипин, гистохром), ангиопротекторов (дицинон, аскорутин), витаминов (С, Е, мильгамма, аевит), препаратов цинка, а также витаминно-минеральные комплексы, содержащие каротиноиды и флавоноиды (окувайт-лютеин форте, черника-форте, стрикс форте, омега 3–6, нутроф тотал плюс, витрум вижн форте и т. п.). Препараты для системного воздействия на организм пациента назначались в виде внутривенных и внутримышечных инъекций, а также в виде таблетированных форм пер ор.

Методика операции бинарной склеропластики (БСП) с субтеноновым введением лекарственных препаратов. До операции пациентам проводили накожную скарификационную пробу для исключения возможной анафилактической реакции на ПБР, так как они являются низкомолекулярными белками.

После обработки операционного поля производилась инстилляция анестезия 0,4 % раствором инокаина. В межмышечном пространстве в верхне-наружном квадранте, с отступом 8 мм от лимба, производился разрез конъюнктивы и теноновой капсулы параллельно лимбу длиной 4 мм. Изогнутым шпателем в субтеноновом пространстве по направлению к заднему полюсу глаза до зрительного нерва формировался туннель, захватывающий проекцию желтого пятна на склере. В сформированный туннель производилась имплантация разработанного нами бинарного аллотрансплантата (патент РФ на изобретение № 2238703; 2004 г.; приоритет от 07.05.2001). Далее в туннель вводилась изогнутая тупоконечная канюля, соединенная с одноразовым шприцем. Через канюлю в теноново пространство вводились лекарственные препараты: ретиналамин (10 мг активной субстанции), предварительно растворенный в 1,0 мл 0,9 % р-ра натрия хлорида; кортексин (10 мг активной субстанции), предварительно растворенный в 0,9 % р-ре натрия хлорида. При одновременном введении ретиналамина и кортексина каждый препарат разводили в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия. Края конъюнктивального разреза герметизировали одинарным погружным резорбируемым швом (викрил 8/00). Операцию завершали

введением под конъюнктиву 0,5 мл дексazona с 40 мг гентамицина и 0,3 мл 2 % раствора лидокаина. На оперированный глаз на сутки накладывали асептическую повязку. После операции больным назначали свободный режим.

Методика операции ВРО: перевязки и пересечения поверхностной височной артерии. Операция производилась в положении больного лежа на боку под операционным микроскопом с 10–12-кратным увеличением. После предварительной обработки операционного поля пальпаторно определялась проекция поверхностной височной артерии (ПВА) на кожу в месте ее наиболее выраженной пульсации, и производилась разметка линии разреза кожи 2 % раствором бриллиантового зеленого. Далее проводили местную инфильтрационную анестезию кожи и подкожной клетчатки 2 % раствором лидокаина. Скальпелем производился разрез кожи по разметке длиной 1,0–1,5 см. ПВА выделялась тупым путем, перевязывалась в двух местах с прошиванием окружающей клетчатки во избежание соскальзывания лигатуры с кровеносного сосуда, и между лигатурами пересекалась. Герметизация кожного разреза производилась двумя узловыми швами (5/00). На зону хирургического вмешательства накладывалась давящая асептическая повязка. Кожные швы снимались на 5–7-й день.

Статистическую обработку материала проводили с помощью программ Microsoft Access — 2007, Microsoft Excel — 2007 и программы Primer of Biostatistics Version 4.03. Для независимых выборок с категориальными переменными применяли точный односторонний критерий Фишера. Для сравнения частот бинарного признака в двух зависимых группах наблюдений применяли критерий Мак-Немара. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. При этом учитывали современные рекомендации по статистической обработке данных клинических и лабораторных исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика МКОЗ у пациентов с различными стадиями ВМД после медикаментозного лечения, операции БСП с субтеноновым введением ПБР и комплексного хирургического лечения представлена на рисунках 1–3.

Как следует из представленных на графиках данных, максимальное повышение остроты зрения при каждой стадии ВМД отмечалось в результате комплексного хирургического лечения. Только после данного вида вмешательства положительный функциональный результат сохранялся до конца периода наблюдения. Отличие МКОЗ пациентов с поздней ВМД через 2 года после проведенного комплексного хирургического лечения от соответствующего показателя подгруппы больных, получавших общепринятую медикаментозную терапию, оказалось статистически достоверным ($p < 0,05$).

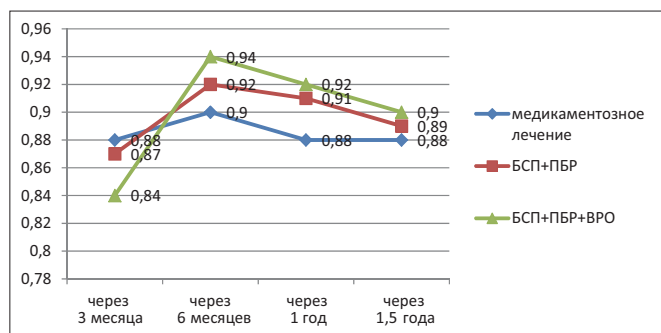


Рис. 1. Динамика МКОЗ у пациентов с ранней ВМД. МКОЗ — максимально корригированная острота зрения, ВМД — возрастная макулярная дегенерация, БСП — бинарная склеропластика, ВРО — вазореconstructивная операция, ПБР — полипептидные биорегуляторы.

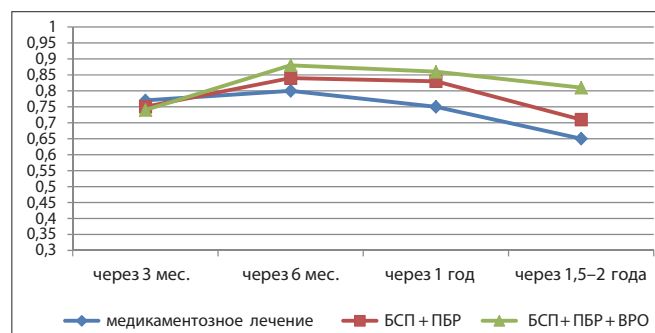


Рис. 2. Динамика МКОЗ у пациентов с промежуточной ВМД. МКОЗ — максимально корригированная острота зрения, ВМД — возрастная макулярная дегенерация, БСП — бинарная склеропластика, ВРО — вазореconstructивная операция, ПБР — полипептидные биорегуляторы.

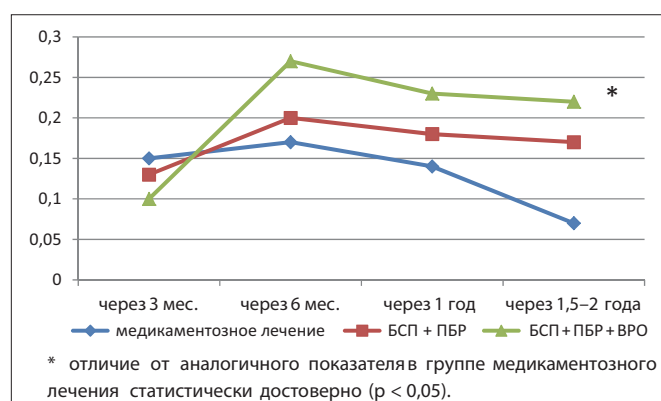


Рис. 3. Динамика МКОЗ у пациентов с поздней стадией ВМД. МКОЗ — максимально корригированная острота зрения, ВМД — возрастная макулярная дегенерация, БСП — бинарная склеропластика, ВРО — вазореconstructивная операция, ПБР — полипептидные биорегуляторы.

В подгруппе пациентов, перенесших операцию БСП с субтеноновым введением ПБР, МКОЗ также превышала показатели, полученные на фоне общепринятой терапии, на протяжении всего периода послеоперационного наблюдения. Частота положительного функционального результата в каждой из групп пациентов представлена в таблице 3.

Частота положительного функционального результата в группах пациентов после операции БСП с субтеноновым введением ПБР и комбинированного хирургического лечения статистически достоверно превосходила частоту улучшения МКОЗ в результате курса общепринятого медикаментозного лечения. Наиболее часто повышение МКОЗ на любой стадии неэкссудативной ВМД отмечали после комбинированной операции БСП + ПБР + ВРО.

Частота стабилизации функционального результата в течение 2-летнего периода наблюдения представлена в таблице 4.

Таблица 3. Частота положительной динамики МКОЗ после медикаментозного лечения, операции БСП с субтеноновым введением ПБР и комбинированного хирургического вмешательства

Тактика ведения	Положительная динамика МКОЗ		
	категория II AREDS	категория III AREDS	категория IV AREDS
	n = 103	n = 94	n = 76
Медикаментозное лечение	7 из 18 (39 %)	7 из 26 (27 %)	4 из 19 (21 %)
БСП + ПБР	36 из 46 (78 %)*	21 из 33 (64 %)*	24 из 38 (63 %)*
БСП + ПБР + ВРО	33 из 39 (85 %)*	24 из 35 (69 %)*	13 из 19 (68 %)*

* — отличие от показателя в группе медикаментозного лечения статистически достоверно ($p < 0,05$); n — количество глаз.

Таблица 4. Стабильность показателя МКОЗ через 2 года на фоне медикаментозного лечения, после операции БСП с субтеноновым введением ПБР и комбинированного хирургического вмешательства

Тактика ведения	Стабильность МКОЗ		
	категория II AREDS	категория III AREDS	категория IV AREDS
	n = 103	n = 94	n = 76
Медикаментозное лечение	5 из 18 (28 %)	10 из 26 (38 %)	6 из 19 (32 %)
БСП + ПБР	32 из 46 (70 %)*	19 из 33 (58 %)	25 из 38 (66 %)
БСП + ПБР + ВРО	30 из 39 (77 %)*	26 из 35 (74 %)*	14 из 19 (74 %)

* — отличие от показателя в группе медикаментозного лечения статистически достоверно ($p < 0,05$); n — количество глаз.

Стабилизация показателя МКОЗ была достигнута у максимального числа пациентов после комбинированного хирургического вмешательства. Отличие частоты стабилизации от соответствующего показателя, полученного на фоне медикаментозной терапии для групп с ранней и промежуточной ВМД, статистически достоверно. После операции БСП с субтеноновым введением ПБР стабилизация функционального результата отмечалась также значительно чаще, чем на фоне медикаментозной терапии.

Наиболее стабильный функциональный результат после обоих видов оперативного лечения, статистически достоверно превосходивший показатель в группе медикаментозной терапии, получен у пациентов с ранней ВМД.

Следует отметить, что среди пациентов, перенесших комбинированное вмешательство, ни в одном случае не зарегистрировано снижения остроты зрения в течение 2 лет послеоперационного наблюдения.

Визоконтрастопериметрия выявила максимальное повышение ПКЧ через месяц у пациентов III группы: ПКЧ в зоне высоких пространственных частот повысилась в среднем на 60 % в 85 % случаев (79 глаз). Во II группе ПКЧ увеличилась через месяц в среднем на 18,5 % в 73,5 % случаев (86 глаз), а в группе контроля существенных изменений показателей контрастной чувствительности не отмечалось (рис. 4).

Максимальное увеличение показателей ПКЧ во всех лечебных группах наблюдали в течение 6 мес. после лечения, к концу наблюдения отмечалась тенденция к снижению контрастной чувствительности, однако изменения не были статистически значимыми.

По результатам модифицированного фотостресс-теста наилучшие и более стабильные результаты получены в III группе с комплексным хирургическим лечением ВМД: максимальное увеличение показателей макулярной светочувствительности на-

блюдалось через месяц, ВВОЗ после засвета макулы в ходе фотостресс-теста уменьшилось в среднем на 22,8 с в 76 % случаев (60 глаз) ($p < 0,05$). Во II группе уменьшение ВВОЗ составило в среднем 19,2 с в 65 % случаев (76 глаз) ($p < 0,05$), в I группе изменение ВВОЗ не было статистически значимым (рис. 5).

ВЫВОДЫ

1. Впервые разработан новый поликомпонентный биологически активный бинарный аллотрансплантат для операции прямой реваскуляризации глазного яблока, состоящий из твердой мозговой оболочки и коллагеновой губки и обеспечивающий стабильный, пролонгированный во времени, высокий резорбционный и реваскуляризирующий эффект.

2. Разработана методика и доказана клиническая эффективность хирургического лечения неэкссудативной ВМД, включающего сочетание операции прямой реваскуляризации глаза с использованием бинарного аллотрансплантата и субтенонового введения полипептидных биорегуляторов.

3. Модифицированный фотостресс-тест позволяет в стандартизированных условиях количественно оценить функциональные возможности сетчатки макулярной области, информативен для мониторинга пациентов с неэкссудативной ВМД.

4. На основании данных динамического наблюдения показано, что комплексное хирургическое лечение, включающее операцию прямой реваскуляризации глаза с использованием бинарного аллотрансплантата, субтеноновое введение полипептидных биорегуляторов и одномоментное вазореconstructивное вмешательство, позволяет добиться максимального функционального результата и длительной стабилизации у пациентов с неэкссудативной ВМД при условии положительного результата прогностического визоконтрастопериметрического теста.

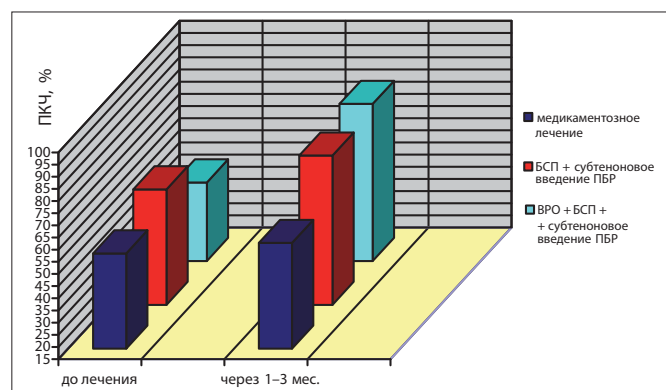


Рис. 4. Динамика показателей ПКЧ в зависимости от метода лечения ВМД. ПКЧ — пространственная контрастная чувствительность, ВМД — возрастная макулярная дегенерация, БСП — бинарная склеропластика, ВРО — вазореconstructивная операция, ПБР — полипептидные биорегуляторы.

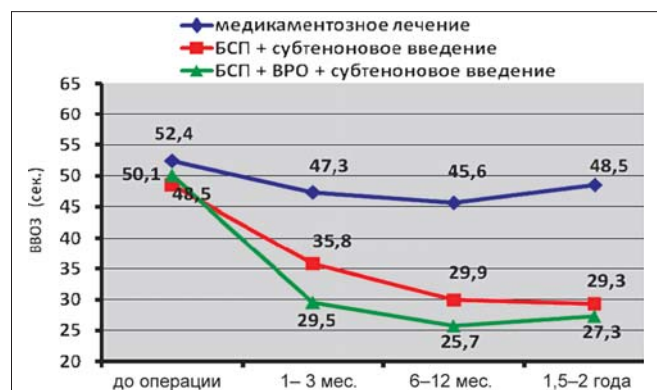


Рис. 5. Сравнительная динамика показателей фотостресс-теста в трех исследуемых группах пациентов. ВВОЗ — время восстановления остроты зрения, БСП — бинарная склеропластика, ВРО — вазореconstructивная операция.

5. На основании разработанных методик повышена информативность диагностического обследования, предложена оптимальная дифференцированная тактика хирургического лечения неэкссудативной ВМД.

Литература

1. Beatty S., Koh H., Phil M., Henson D., Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 45(2 Sep. — Oct.): 115–34.
2. Klein R., Klein B.E., Jensen S.C., Meuer S.M. The five year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997; 104: 7–21.
3. Foster R.A. Age-related macular degeneration: a leading cause of blindness (letter; comment). *Med. J. Aust.* 1997; 166: 331.
4. Komer-Stiefbold U. Age-related macular degeneration (AMD) - therapeutic possibilities and new approaches. *Ther Umsch.* 2001; 58 (1 Jan.): 28–35.
5. Калинин Ю.Ю. Возможности коррекции гемодинамики глаза в лечении инволюционной макулодистрофии. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1990.
6. Кацнельсон Л.А., Форофонов Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. Москва: Медицина; 1990.
7. Лялин А.Н. Способ ревазуляризации глаза. Патент РФ, № 2049452; 1995.
8. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 1997; 124(5): 677–82.
9. Алиев А.-Г.Д., Шамхалова Э.Ш., Исмаилов М.И. Возможности оптимизации хирургического лечения прогрессирующей близорукости. *Вестник офтальмологии.* 1999; 3: 8–10.
10. Багров С.Н., Ронкина Т.И., Балашова Н.Х. и др. Экспериментально-клиническое обоснование коллагенопластики. *Офтальмохирургия.* 1991; 4: 48–55.
11. Шилкин Г.А., Андрейцев А.Н., Володин Н.П. и др. Анатомическое обоснование использования поверхностной височной артерии для ревазуляризации глаза и зрительных путей. В кн.: Профилактика и медицинская реабилитация слепоты и слабовидения. Уфа; 1979: 63–4.
12. Алиев А.-Г.Д., Исмаилов М.И., Тидулаева А.П., Алиева М.Г., Алиев А.Г. Бинарный аллотрансплантат для офтальмохирургии. Патент РФ № 2238703; 2004.

An analysis of the clinical efficiency of differentiated tactics of surgical treatment of nonexudative age-related macular degeneration

A.P. Tidulaeva¹, A.-G.D. Aliev^{1,2}

¹Daghestan center of eye microsurgery. Kaspiysk, Russia

²Daghestan State Medical Academy, Makhachkala, Russia
tidulaeva@mail.ru

A clinical analysis of the effectiveness of a combined surgical method of treatment of nonexudative age-related macular degeneration (AMD) was performed. The method, called metabolic surgery, involves simultaneous operation of revascularization of the choroid using a new binary allograft, crossing the superficial temporal artery and administration of polypeptide bioregulators into the subtenon space. The metabolic surgery was performed on 177 patients aged 67.6±5.6 years with various stages of nonexudative AMD. A significant and stable improvement (follow-up period of up to 2 years) of visual functions was observed in 85 % of AMD patients.

Keywords: age-related macular degeneration; revascularization of the choroid; binary allograft; metabolic surgery.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:44–9

References

1. Beatty S., Koh H., Phil M., Henson D., Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 45 (2 Sep. — Oct.): 115–34.
2. Klein R., Klein B.E., Jensen S.C., Meuer S.M. The five year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1997; 104: 7–21.
3. Foster R.A. Age-related macular degeneration: a leading cause of blindness (letter; comment). *Med. J. Aust.* 1997; 166: 331.
4. Komer-Stiefbold U. Age-related macular degeneration (AMD) – therapeutic possibilities and new approaches. *Ther Umsch.* 2001; 58(1 Jan.): 28–35.
5. Kalinnikov Y.Y. The possibility of eye hemodynamic correction in the treatment of age-related macular degeneration. Dr. medical sci. diss. Moscow; 1990 (in Russian).
6. Katsnel'son L.A., Forofonova T.I., Bunin A.Ya. Vascular diseases of the eye. Moscow: Meditsina; 1990 (in Russian).
7. Lyalin A.N. Method of the eye revascularization. Patent RF, № 2049452; 1995 (in Russian).
8. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 1997; 124(5): 677–82.
9. Aliev A.-G.D., Shamhalova E.S., Ismailov M.I. Possibilities for surgical treatment optimization of progressive myopia. *Vestnik oftal'mologii.* 1999; 3: 8–10 (in Russian).
10. Bagrov S.N., Ronkina T.I., Balashova N.H. et al. Experimental and clinical rationale for the introduction of collagen in episcleral space. *Oftal'mokhirurgiya*, 1991; 4: 48–55 (in Russian).
11. Shilkin G.A., Andrejcev A.N., Volodin N.P. et al. Anatomical rationale for the use of the superficial temporal artery for ocular and visual pathways revascularization. In: Prevention and medical rehabilitation of blindness and low vision. Ufa; 1979: 63–4 (in Russian).
12. Aliev A.-G.D., Ismailov M.I., Tidulaeva A.P. et al. Binary allograft for ophthalmic surgery. Patent RF, N 2238703; 2004 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 368304, Каспийск, ГБУ НКО «Дагестанский центр микрохирургии глаза» Минздрава Республики Дагестан
tidulaeva@mail.ru

Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии (предварительное сообщение)

Е.Н. Иомдина¹, Н.Ю. Игнатьева², Л.Л. Арутюнян³, А.Б. Шехтер⁴, Е.А. Сергеева⁵,
О.А. Захаркина⁶, С.И. Анисимов³

¹ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава РФ,

² ФГОУ ВПО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва,

³ ООО «Глазной центр «Восток-Прозрение», Москва,

⁴ ГБОУ ВПО «Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва,

⁵ ФГБУН «Институт прикладной физики РАН», Нижний Новгород,

⁶ ФГБУН «Институт проблем лазерных и информационных технологий РАН», Москва

Сравнительное изучение структуры образцов склеры, полученных при непроникающей глубокой склерэктомии у 4 пациентов в возрасте 61–64 лет с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), и 2 нормальных глаз с помощью нелинейно-оптической микроскопии (НЛОМ) и классической гистологии выявило дезорганизацию волокнистых структур внеклеточного матрикса склеры глаукомных глаз. При ПОУГ отдельные участки уплотненного расположения коллагеновых пучков сочетались с их диссоциацией в других участках склеры, отмечалось расщепление пучков и волокон коллагена при сохранении его молекулярной структуры. Выявлена также неравномерность распределения эластических волокон, их диссоциация с коллагеновыми волокнами, деструкция, фрагментация, образование клубков, завитков и спиралей. Изменения коллагенового каркаса и эластических волокон склеры нарастают по мере развития ПОУГ и выявляются как с помощью световой, так и НЛОМ. Качественное совпадение результатов двух методов указывает на корректность использования НЛОМ для адекватного описания структурных особенностей склеральной ткани, при этом НЛОМ дает более детальную информацию. Ремоделирование глаукомной склеры может быть одним из предрасполагающих факторов развития ПОУГ, т. к. оно обнаруживается уже на I стадии заболевания. В дальнейшем сами структурные изменения могут быть ответом на повышение внутриглазного давления выше толерантных значений, т. е. возможно развитие негативной обратной связи, способствующей прогрессированию глаукомы.

Ключевые слова: склера, коллаген, эластин, глаукома, нелинейно-оптическая микроскопия.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:50–58

В последние годы получены данные, свидетельствующие о нарушении при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) биомеханических, биохимических и структурных свойств корнеосклеральной оболочки глаза [1–7]. Показано, что по мере прогрессирования глаукомного поражения корнеосклеральная оболочка становится более жесткой,

менее проницаемой, что, по-видимому, связано с избыточным накоплением ее экстрацеллюлярного матрикса (в первую очередь основного структурного белка — коллагена) в результате нарушенного метаболизма и формирования избыточных поперечных связей в коллагеновых структурах [1, 2, 8, 9]. Однако, судя по единичным морфологическим исследова-

ниям, есть основания полагать, что дезорганизация и деструкция соединительной ткани склеры, как переднего, так и заднего отделов глаза, может быть не только следствием ПОУГ, но также начальным звеном в ее патогенезе [10–14]. Так, показано, что уже на ранней стадии развития глаукомы в экстрацеллюлярном матриксе склеры дренажной зоны выявляются морфологические изменения: зоны отека и дезорганизации коллагеновых волокон чередуются с зонами склероза. По мере прогрессирования глаукомы дезорганизация усиливается: отмечается отек, диссоциация и истончение коллагеновых пучков [15, 16].

Еще более скудно освещено в литературе состояние при глаукоме другого фибриллообразующего биополимера склеры, напрямую влияющего на ее биомеханические свойства, — эластина. Как известно, эластин, составляющий в норме около 2 % сухого веса склеры, имеет гидрофобную природу наподобие эластомеров [17–19]. Он состоит из цепей аминокислот, соединенных через определенные промежутки жесткими химическими связями. С возрастом количество эластиновых фибрилл в склере и их диаметр увеличиваются, достигая максимума к 16–22 годам [20]. В дальнейшем происходит постепенное снижение числа эластиновых волокон. Они располагаются в основном во внутренних слоях склеры заднего полюса глаза, на границе с сосудистой оболочкой; однако определенное количество этих волокон обнаружено и в средних слоях передне-экваториальной склеры [21, 22].

Внимание исследователей, изучавших состояние эластиновых волокон в норме и при глаукоме, было сосредоточено в основном на решетчатой пластинке (РП) склеры, поскольку считается, что эластичность РП и ее адаптацию к колебаниям ВГД обеспечивают именно эти структурные элементы. По мнению М. Hernandez и соавт., изучавших экспериментальную глаукомную оптикопатию у обезьян, синтез эластина может компенсаторно увеличиваться, что приводит к развитию эластоза, проявляющегося, по данным электронной микроскопии и иммуногистохимии, образованием больших аморфных агрегатов неправильной формы. Эти изменения эластических волокон нарушают податливость и эластичность РП, вовлеченной в глаукоматозный процесс [23]. Кроме того, с возрастом отмечается увеличение перекрестных сшивок эластина (десмозин, изодесмозин), что является причиной возрастного снижения податливости РП [24] и может способствовать деформации волокон зрительного нерва в порах РП глаукомного глаза. Н. Quigley и соавт. [25] на основе данных трансмиссионной электронной микроскопии показали, что по мере прогрессирования глаукомного процесса эластические волокна РП диссоциируются от других соединительнотканых элементов склеры, вызывая нарушение ее устойчивости к хронически повышенному ВГД. При этом состояние коллагенового матрикса и в особенности эластических структур

собственно склеры при ПОУГ пока изучено явно недостаточно.

В последнее время разработаны новые технологии визуализации структурных особенностей различных биологических тканей, в частности разработан новый метод исследования — нелинейная оптическая микроскопия (НЛОМ), часто называемая мультифотонной микроскопией [26–29]. Это один из наиболее популярных и быстро развивающихся на сегодняшний день оптических методов наблюдения трехмерных структур с субмикронным разрешением. НЛОМ основана на нелинейном взаимодействии света со средой, ответный сигнал которой пропорционален квадрату интенсивности света. Существуют два типа сигналов, ответственных за формирование образа объекта: генерация второй гармоники (ГВГ) и двухфотонная флуоресценция (ДФФ). Сигналы обоих типов возникают без введения экзогенных красителей, но при очень высоких плотностях мощности зондирующего излучения (свыше 100 MW). Такие мощности достигаются в локальном объеме фокусировкой излучения лазеров с длительностью импульса ~100 фемтосекунд. Использование системы гальвосканеров и пьезоуправляемых объективов позволяет изменять положение объема, из которого возникает сигнал в плоскости и глубине образца. Таким образом, НЛОМ обладает большими возможностями для трехмерной визуализации субклеточных структур и их изменений с высоким пространственным и временным разрешением (так называемая 4D-микроскопия).

Между ГВГ и ДФФ существует некоторая разница. Сигнал ГВГ связан с одновременным рассеянием двух фотонов, в результате чего частота рассеянных фотонов удваивается по сравнению с зондирующим излучением. Способность к ГВГ существует у молекул с отсутствием центра симметрии и возникает в двулучепреломляющих средах. В соединительных тканях ГВГ обусловлена фибриллами и волокнами коллагена, длинные трехспиральные молекулы которого образуют оптически анизотропные волокнистые структуры. В случае ДФФ имеет место одновременное поглощение двух фотонов ближнего инфракрасного (ИК) диапазона (700–1200 нм), что соответствует энергии перехода эндогенных флуорофоров в электронно-возбужденное состояние. Таким образом, флуоресценция индуцируется низкоэнергетическими фотонами. Сигнал ДФФ возникает от всех составляющих биологических тканей, содержащих группы флуорофоров — НАДФ, триптофан, меланин, эластин, коллаген, холекальциферол и др. Дифференциальный анализ спектров ДФФ позволяет рассматривать морфологию отдельных компонентов ткани. В случае коллагена и эластина спектры флуоресценции перекрываются, и разделить их на ДФФ-микрофотографиях оказывается достаточно сложно [30]. Однако НЛОМ с одновременной регистрацией ГВГ и ДФФ позволяет разделить

важнейшие структурные компоненты соединительной ткани — коллаген и эластин.

НЛОМ открывает новые возможности для визуализации мельчайших структур и оптического секционирования, достигаемого за счет использования нелинейного возбуждения. Значительная площадь сканирования позволяет исследовать большое число клеток и параметров в одном эксперименте. Благодаря своим достоинствам метод нашел широкое применение для изучения микроструктур в биологических объектах, включая получение изображения структуры отдельных клеток и изучение их динамики в реальном времени. В том числе данный метод предоставляет возможность детального изучения морфологии тканей глаза и, в частности, соединительной ткани, ее клеточных элементов, коллагеновых волокон и пучков [31]. С этой целью используется регистрация ГВГ. Проведенное М. Нап и соавт. [32] исследование коллагена роговицы и склеры изолированных свиных глаз с регистрацией ГВГ продемонстрировало адекватность метода и подтвердило известные данные о том, что фибриллы коллагена роговицы упакованы регулярно в виде поликристаллической решетки, что обеспечивает прозрачность роговицы. И, наоборот, фибриллы склеры обладают неоднородной, трубкообразной структурой, поддерживающей высокую жесткость и упругость склеральной ткани. По мнению авторов, фундаментальное изучение коллагеновых волокон с использованием прижизненной томографии ГВГ может стать чувствительным методом клинического исследования и мониторинга заболеваний роговицы, а также контроля эффективности их лечения. В частности, НЛОМ позволяет количественно оценить уровень поперечных сшивок коллагена роговицы после ее укрепления методом кросслинкинга при кератоконусе [33, 34]. В единственном найденном нами в доступной литературе мультифотонном исследовании образцов перипапиллярной зоны склеры глаз с глаукомой с помощью НЛОМ выявлена существенно сниженная анизотропия этой области по сравнению с нормальной тканью [35].

ЦЕЛЬ данной работы — оценка возможности использования НЛОМ для исследования состояния коллагеновых и эластических волокон передней области склеры при глаукоме при сравнении этого метода с классической гистологией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках данного предварительного исследования изучены 4 образца склеры, полученных во время проведения непроникающей глубокой склерэктомии у пациентов в возрасте 61–64 лет с I, II и III стадиями ПОУГ. Контролем служили образцы склеры 2 глаз, которые были получены при хирургическом лечении острой травмы глазного яблока у больных, которые ранее не имели никакой офтальмопатологии.

Для получения ГВГ- и ДФФ-изображений склеральные лоскуты фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. Перед съемкой препараты ткани помещались между покровными стеклами. Изображения получали с помощью системы лазерной сканирующей микроскопии LSM 510 META (Carl Zeiss, Германия). Нелинейное возбуждение осуществлялось импульсным (100 фс) излучением Ti: сапфир-лазера (MaiTai HP, Spectra Physics, США) с длиной волны 800 нм и частотой повторения импульсов 80 МГц. Два сигнала регистрировались одновременно на двух спектральных детекторах: с фильтрами 362–415 нм для сигнала второй гармоники и ГВГ-изображения и 512–576 нм — для сигнала автофлуоресценции и формирования ДФФ-изображения. Изображение среза получалось с помощью объектива типа Plan-Neofluar (Carl Zeiss) с увеличением $\times 40$ и представляло поле 225×225 мкм. Каждая линия изображения усреднялась по 8 сканам для улучшения отношения «сигнал — шум». Изображения анализировали с помощью программного обеспечения Zeiss LSM Image Browser (Carl Zeiss MicroImaging, Inc.).

Для верификации полученных результатов путем сравнения их с данными гистологии после обезвоживания и заливки ткани в парафин срезы склеры 4–5 мкм толщиной исследовали также методом световой микроскопии с окраской гематоксилин-эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону на коллагеновые волокна, орсеином по методу Унна на эластические волокна и методом комбинированной окраски коллагеновых и эластических волокон. Изучение и анализ гистологических препаратов проводили с использованием светового микроскопа Olympus BX51, оснащенного цифровой видеокамерой SDU-252 («Спецтелетехника», Россия). Микрофотографирование препаратов проводилось с помощью этой камеры и программы Launch Cam_View.

РЕЗУЛЬТАТЫ

1. Нелинейная оптическая микроскопия. При изучении поверхности склеры контрольных образцов структура коллагена визуализируется по регистрации первым детектором ГВГ. Этот сигнал кодируется зеленым светом (рис. 1, А). Второй детектор регистрирует сигнал ДФФ, возникающий как от эластина, так и от коллагена, и кодируется красным светом (рис. 1, Б). При совмещении картин на НЛОМ-изображениях коллагеновые структуры выглядят желто-зелеными, а эластические структуры — красными (рис. 1, В). Это позволяет селективно анализировать морфологию основных компонентов склерального матрикса — коллагена и эластина.

Коллагеновые волокна наружной поверхности склеры в контрольных образцах в основном собраны в пучки. Последние пересекаются между собой, расположены преимущественно параллельно склеральной поверхности и образуют слои (рис. 1, А, В).

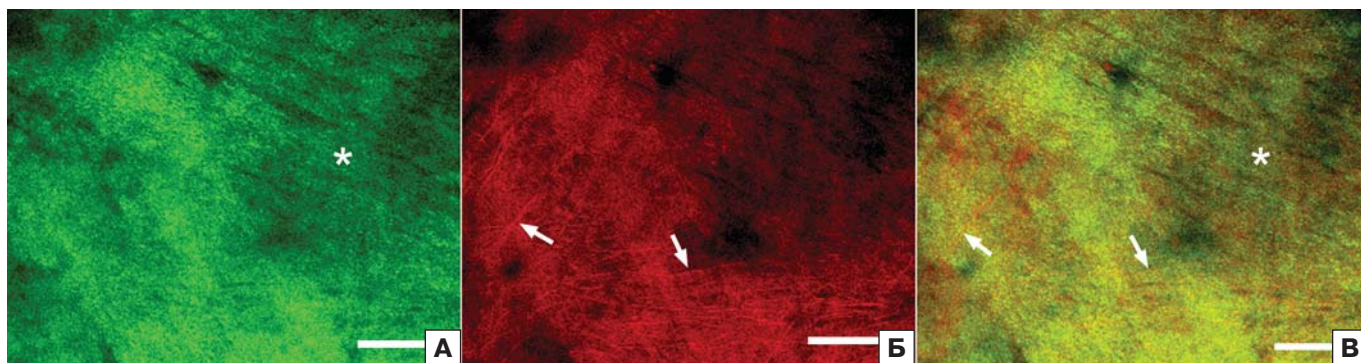


Рис. 1. НЛОМ-изображения наружной поверхности нормальной склеральной ткани. А – ГВГ-изображение коллагеновых пучков (звездочка), Б– ДФФ-изображение, сигнал обусловлен наличием коллагена и эластина (стрелки), В – совместное представление ГВГ/ДФФ-изображений: волокна и пучки коллагена (звездочка) выглядят желтыми, а эластина — красными (стрелки). Бар 50 мкм.

Между пучками наблюдаются многочисленные тонкие коллагеновые волокна с диаметром ≤ 1 мкм. Такая картина в целом совпадает с принятыми представлениями о коллагеновом каркасе нормальной склеральной ткани [17, 36]. Немногочисленные эластические волокна равномерно распределены в пределах коллагеновых пучков. При этом они, как

правило, тесно прилегают к коллагеновым волокнам и переплетаются с ними (рис. 1, В).

Значительная часть образца склеры пациента с I стадией ПОУГ принципиально не отличается от контроля. Тем не менее изредка встречаются отдельные участки, где наблюдаются заметные от

личия. Так, местами происходит разрыхление (диссоциация) коллагеновых пучков на тонкие коллагеновые волокна (рис. 2). Помимо эластических волокон, тесно прилегающих к коллагеновым пучкам, обнаружены очаговые скопления эластических структур разной толщины и неопределенной формы (рис. 2, А). Местами эти структуры образуют клубки (рис. 2, Б).

На микрофотографиях препарата склеры пациента со II стадией ПОУГ отмеченные изменения коллагеновых и эластических структур встречаются чаще и более выражены. Диссоциация коллагеновых пучков сочетается с крайне неравномерным распределением эластических волокон. Существуют значительные области, где эластические волокна практически отсутствуют. Причем эти области зачастую совпадают с участками диссоциации коллагеновых пучков. Одновременно увеличивается число очагов сгущения измененных эластических структур (рис. 3).

На препаратах склеры пациентов с III стадией ПОУГ еще более возрастает количество очагов с измененной структурой и несколько меняется их характер. Участки с разрыхленными пучками коллагена укрупняются,

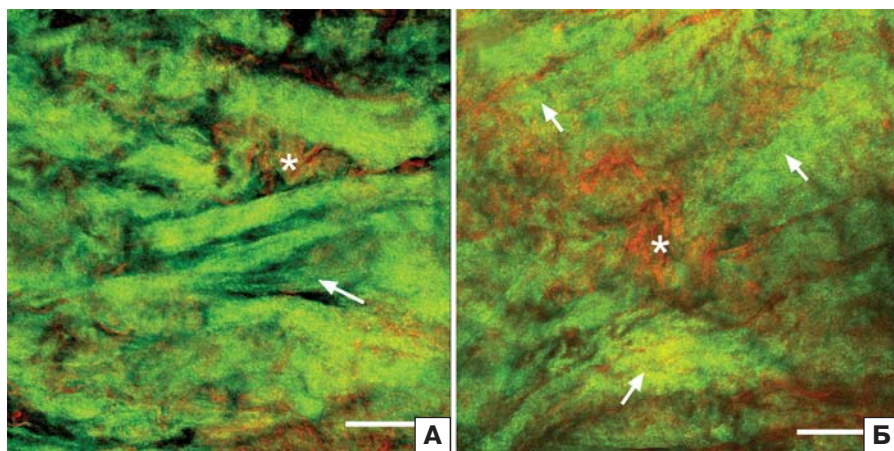


Рис. 2. Примеры НЛОМ-изображений наружной поверхности склеры глаза с I стадией ПОУГ (совместное представление ГВГ/ДФФ). Разрыхление коллагеновых пучков (стрелки на А, Б), очаговое скопление (звездочка на А) и образование клубков (звездочка на Б) эластических структур. Бар 50 мкм.

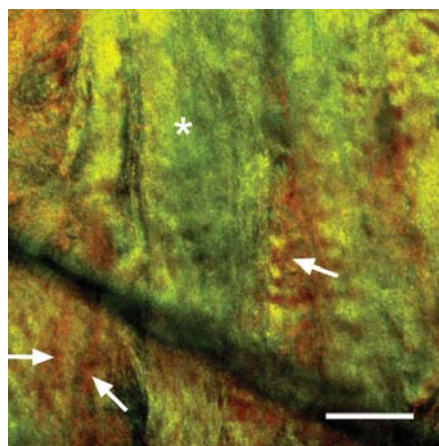


Рис. 3. НЛОМ-изображение наружной поверхности склеры глаза со II стадией ПОУГ (совместное представление ГВГ/ДФФ). Область диссоциации коллагенового пучка с отсутствием эластических волокон (звездочка). Стрелками показаны очаги сгущения измененных эластических волокон. Бар 50 мкм.

а неравномерность распределения эластических волокон усиливается. Наряду с участками практически полного отсутствия эластических волокон возникают локальные области их сгущения, причем эти сгущения имеют разный вид. В одних случаях это концентрирование беспорядочно переплетенных тонких волокон эластина (рис. 4, А). В других случаях эластические волокна скручиваются в спираль, а также образуют завитки и клубки (рис. 4, А). Существуют эластические структуры почти гомогенного вида (рис. 4, Б). Помимо этого наблюдается такая интересная особенность, как расщепление пучков коллагена на более мелкие субпучки с оплетанием последних эластическими лентами. Такое сочетание искажений коллагенового каркаса и эластической подсистемы продемонстрировано на рисунке 4, В.

2. *Гистологическое изучение.* Для верификации результатов, полученных с помощью НЛОМ, было проведено гистологическое изучение образцов

склеры тех же глаукомных глаз с использованием световой микроскопии.

Выявлено, что при II стадии ПОУГ пучки коллагеновых волокон и отдельные волокна имеют преимущественно продольное направление (рис. 5, А). Отмечается умеренное разрыхление коллагенового каркаса с диссоциацией пучков, одинаковое на всем протяжении биоптата. В некоторых участках выявляется уплотнение каркаса. Местами видны сосуды небольшого калибра (капилляры, артериолы, вены), а также клетки типа веретеновидных фибробластов. Окраска коллагеновых волокон и пучков по Ван-Гизону остается фуксинофильной, что свидетельствует об отсутствии грубых молекулярно-фибрилярных изменений склеры на этой стадии ПОУГ.

Эластические волокна тесно прилежат к пучкам коллагеновых волокон и имеют то же направление, но местами они расположены свободно и

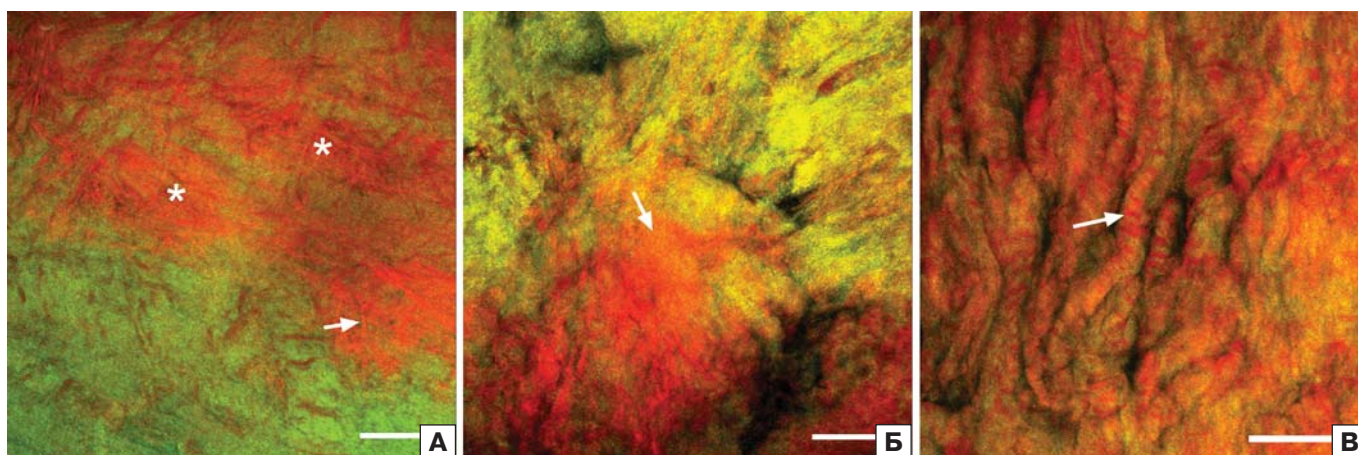


Рис. 4. НЛОМ-изображение наружной поверхности склеры глаз с III стадией ПОУГ (совместное представление ГВГ/ДФФ. А – концентрация беспорядочных эластических волокон (звездочки) и их спирализация (стрелка), Б – «гомогенный» вид концентрирования эластических волокон (стрелка), В – оплетание эластическими лентами коллагеновых субпучков (стрелка). Бар 50 мкм.

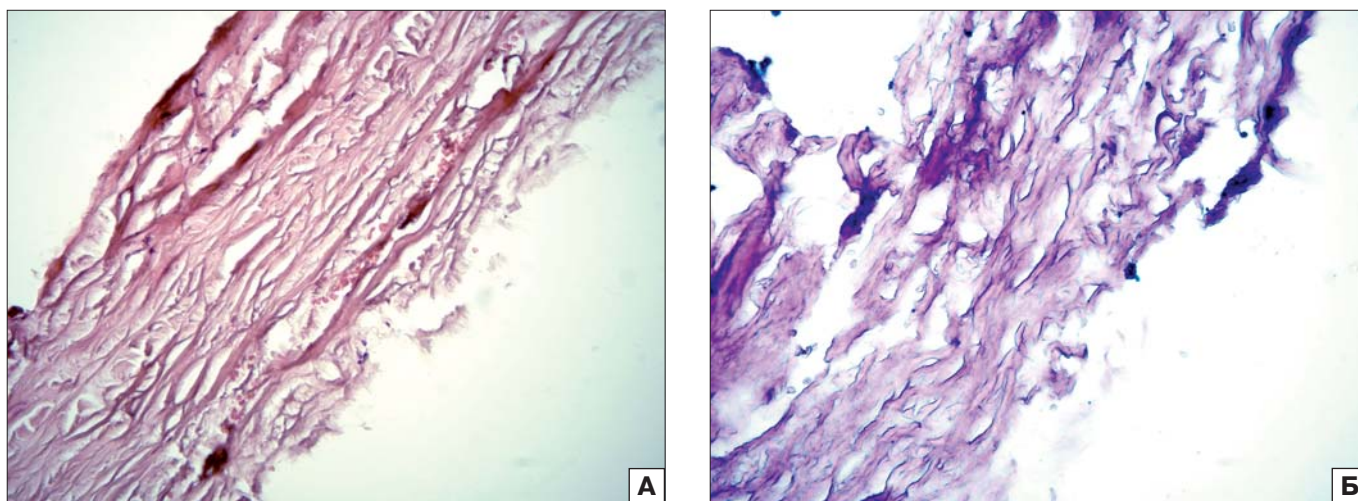


Рис. 5. Склера при II стадии ПОУГ. А – умеренное разрыхление коллагеновых структур, Б – эластические волокна прилежат к коллагеновым пучкам, местами располагаются свободно и беспорядочно, образуют завитки, имеется слабая фрагментация волокон. Окраска гематоксилином и эозином (А) и орсеином на эластические волокна по Унне (Б). Увеличение $\times 400$.

беспорядочно, образуя завитки (рис. 5, Б). Местами обнаруживается фрагментация волокон. Эта картина совпадает с описанием, полученным с помощью НЛОМ, однако последняя позволила получить более детальную картину дезорганизации подсистемы эластических волокон матрикса.

При III стадии ПОУГ пучки коллагеновых волокон склеры в основном ориентированы взаимно параллельно и вдоль (т. е. циркулярно по отношению к передне-задней оси глаза). Часть волокон имеет поперечную ориентацию, а часть — диагональную, связывая коллагеновые пучки между собой. Однако на отдельных участках коллагеновые пучки расположены уплотненно, на других отмечается их диссоциация, более выраженная, чем при II стадии ПОУГ. Коллагеновые волокна хорошо окрашиваются пикрофуксином по Ван-Гизону и в комбинированной окраске (рис. 6, А). Эти наблюдения качественно совпадают с данными, полученными с помощью НЛОМ.

Эластические волокна расположены более неравномерно, чем при II стадии, частично прилежат вплотную к пучкам коллагеновых волокон, частично подвергаются фрагментации, образуют завитки и клубочки (рис. 6, А, Б). Деструктивные изменения эластических волокон подобного рода выражены значительно сильнее, чем при II стадии глаукомы. Содержание эластических волокон ниже, чем при II стадии глаукомы. Местами видны сосуды небольшого калибра (капилляры, артериолы, вены). Количество клеток типа веретеновидных фибробластов с сильно вытянутыми ядрами несколько меньше, чем при II стадии ПОУГ. При этом совпадение области концентрирования эластических волокон с областью дезорганизации коллагенового каркаса выявилось только с помощью НЛОМ.

Необходимо подчеркнуть, что деструкция коллагенового каркаса и эластических компонент склерального матрикса, нарастающая по мере развития глаукомного поражения, обнаруживается как с помощью световой, так и мультимикроскопии (НЛОМ) микрофотографии, что подтверждает адекватность последней. При этом новая технология визуализации более информативна в отношении ряда важных деталей состояния фибриллярных структур экстрацеллюлярного матрикса склеры глаукомных глаз.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании данных, полученных при изучении небольшого количества образцов методом нелинейно-оптической и световой микрофотографии, можно сделать вывод о дезорганизации структуры коллагеновых и эластических волокон в глаукомной склере. Пучки коллагеновых волокон расщепляются (подвергаются диссоциации) на волокна. Однако данные НЛОМ (генерация второй гармоники) и гистологии (фуксинофилия волокон по Ван-Гизону) свидетельствуют о сохранении молекулярной структуры коллагена. Эластические волокна подвергаются более выраженным изменениям: отмечается неравномерность распределения, диссоциация с коллагеновыми волокнами, деструкция, фрагментация, образование клубков, завитков и спиралей. Все эти нарушения, несомненно, изменяют механические свойства, в частности, эластичность соединительной ткани склеры. Обнаружено, что изменения коллагенового каркаса и эластических волокон в склеральном матриксе, нарастающие по мере развития глаукомного поражения, выявляются как с помощью световой, так и нелинейно-оптической микрофотографии. Такое совпадение результатов двух методов указывает на корректность использования

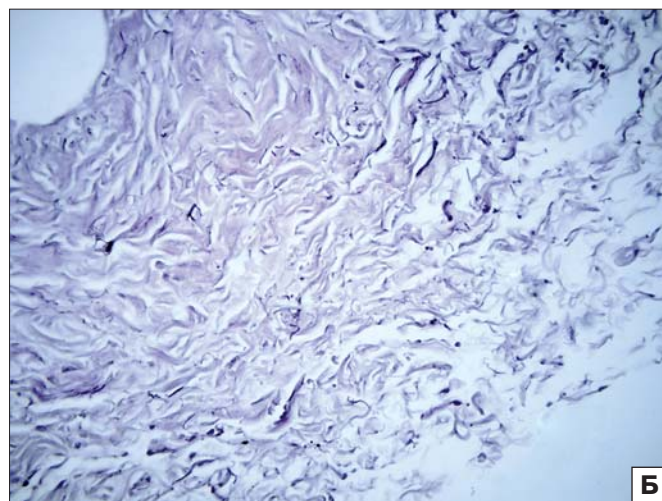
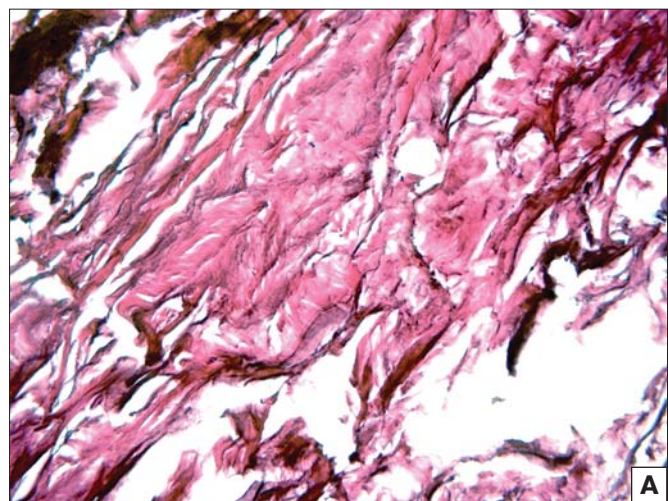


Рис. 6. Склера при III стадии ПОУГ. А — в плотном участке склеры — яркая фуксинофилия (коллаген) и тонкие беспорядочные эластические волокна, прилежащие к коллагеновым пучкам, Б — на бледном фоне коллагеновых волокон видны прилежащие к ним тонкие эластические волокна, завитки и отдельные клубки этих волокон. Комбинированная окраска на коллагеновые и эластические волокна (А) и окраска орсеином на эластические волокна по Унне (Б). Увеличение $\times 400$.

НЛОМ для адекватного описания структурных особенностей внеклеточного матрикса склеральной ткани. При этом использование новой технологии визуализации позволяет получить более детальную информацию о состоянии волокнистых структур внеклеточного матрикса склеры глаукомных глаз. Проведенное исследование позволяет предположить, что ремоделирование матрикса глаукомной склеры может быть одним из предрасполагающих факторов развития глаукомы, т. к. оно обнаруживается уже на I стадии болезни. В дальнейшем сами структурные изменения могут быть ответом на повышение ВГД выше толерантных значений. Возможно, таким образом развивается негативная обратная связь, способствующая прогрессированию глаукомы.

Литература

1. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник офтальмологии. 2011; 6: 10–4.
2. Арутюнян Л.Л. Роль вязкоэластических свойств глаза в определении давления цели и оценке развития глаукоматозного процесса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2009.
3. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Катаргина Л.А. и др. Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2009; 3: 17–23.
4. Coudrillier B., Tian J., Alexander S. et al. Biomechanics of the Human Posterior Sclera: Age- and Glaucoma-Related Changes Measured Using Inflation Testing. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53(4): 1714–28.
5. Downs C.J., Roberts M.D., Sigal I.A. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: A review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. Exp Eye Res 2010; 94(10): 1388–92.
6. Girard M.J.A., Suh J.K.F., Bottlang M. et al. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 5656–69.
7. Hommer A., Fuchsjaeger-Maryl G., Resch H. et al. Estimation of the ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude using pneumotonometry and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008; 49: 4046–50.
8. Данилов Н.А., Игнатьева Н.Ю., Иомдина Е.Н. и др. Исследование склеры глаукомных глаз с помощью физико-химического анализа. Биофизика. 2011; 56(3): 520–6.
9. Huang W., Fan Q., Wang W. et al. Collagen: A potential factor involved in the pathogenesis of glaucoma. Med Sci Monit Basic Res. 2013; 19: 237–40.
10. Затулина Н.И. Соединительная ткань в патогенезе ПОУГ. В кн.: VI Всесоюзный съезд офтальмологов. Москва; 1985; 2: 26–8.
11. Затулина Н.И., Святковская Т.Я. Некоторые аспекты изучения роли соединительной ткани в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. В кн.: V Всесоюзный съезд офтальмологов. Москва; 1979; 2: 48–50.
12. Андреева Л.Д., Бару Е.Ф. Ультраструктурные и гистохимические особенности склеры при глаукоме, сочетающейся с близорукостью. Вестник офтальмологии. 1988; 104(3): 17–20.
13. Андреева Л.Д., Розенфельд Е.Ф. Ультраструктурные и гистохимические особенности склеры при глаукоме. В кн.: VI Всесоюзный съезд офтальмологов. Москва; 1985; 2: 15–7.
14. Danford F.L., Yan D., Dreier R.A. et al. Differences in the Region- and Depth-Dependent Microstructural Organization in Normal Versus Glaucomatous Human Posterior Sclerae. Invest Ophthalmol Vis Sci. Dec 2013; 54(13): 7922–32.
15. Сеннова Л.Г. Роль структурно-обменных изменений коллагеновых образований дренажной зоны глаза в патогенезе глаукомы. В кн.: V Всесоюзный съезд офтальмологов. Москва; 1979; 2: 66–8.
16. Tektas O.Y., Lutjen-Drecoll E. Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. Exp Eye Res. 2009; 88: 769–75.
17. Watson P.G., Young R.D. Scleral structure, organisation and disease. A review. Exp Eye Res. 2004; Mar; 78(3): 609–23.
18. Затулина Н.И., Сеннова Л.Г. Об эластических волокнах дренажной системы глаза человека. Офтальмологический журнал. 1983; 8: 497–9.
19. Vo T.D., Blumenfeld O.O., Coleman D.J. The biochemical composition of the human sclera and its relationship to the pathogenesis of degenerative myopia. In: Proc. of 3rd Intern. Conference on Myopia, 1987: 206–14.
20. Kanai A., Kaufman H.E. Electron microscopic studies of the elastic fiber in human sclera. Invest. Ophthalmol. 1972; 11: 816–22.
21. Marshall G.E. Human scleral elastic system: an immunoelectron microscopic study. British J. Ophthalmol. 1995; 79: 57–64.
22. Moses R.A., Grodzki W.J.Jr, Starcher B.C., Galione M.J. Elastin content of the scleral spur, trabecular mesh, and sclera. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1978; Aug; 17(8): 817–8.
23. Hernandez M.R., Pena J.D., Agapova O. et al. Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2001; 42(10): 2303–14.
24. Weale R.A. A biography of the eye. Development, growth, age. London, H.K. Lewis Co. LTD, 1982.
25. Quigley H.A., Brown A., Dorman-Pease M.A. Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. Br J Ophthalmol. 1991; 75: 552–7.
26. Митрошина Е.В. Оптический имиджинг в приложении к исследованию нейробиологических систем мозга. Электронное учебно-методическое пособие. Н. Новгород: Нижегородский госуниверситет. 2012.
27. Schenke-Layland K. Non-invasive multiphoton imaging of extracellular matrix structures J. Biophoton. 2008; 1(6): 451–62.
28. Zipfel W.R., Williams R.M., Webb W.W. Nonlinear magic: Multiphoton microscopy in the biosciences. Nat Biotechnol. 2003; 21(11): 1369–77.
29. Richards-Kortum R., Sevick-Muraca E. Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis. Ann. Rev. Phys. Chem. 1996; 47: 555–606.
30. Wang Bao-Gui, Eitner A., Lindenau J., Halbhauer K-J. High-Resolution Two-Photon Excitation Microscopy of Ocular Tissues in Porcine Eye. Lasers in Surgery and Medicine. 2008; 40: 247–56.
31. Williams R.M., Zipfel W.R., Webb W.W. Interpreting second harmonic generation images of collagen I fibrils. Biophys J. 2005; 88: 1377–86.
32. Han M., Giese G., Bille J.F. et al. Second harmonic generation imaging of collagen fibrils in cornea and sclera. Optics Express. 2005; 13: 5791–7.
33. Chai D., Gaster R., Roizenblatt R. et al. Quantitative assessment of UVA-riboflavin corneal cross-linking using nonlinear optical microscopy. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 4231–8.
34. Steven P., Hovakimyan M., Guthoff R., Huttman G., Stachs O. Imaging corneal crosslinking by autofluorescence 2-photon microscopy, second harmonic generation, and fluorescence lifetime measurements. J. Cataract Refract Surg. 2010; 36: 2150–9.
35. Pijanka J., Coudrillier B., Ziegler K. et al. Quantitative Mapping of Collagen Fiber Orientation in Non-glaucoma and Glaucoma Posterior Human Sclera. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 5258–70.
36. Андреева Л.Д. Структурные особенности склеры при миопии и эмметропии: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Москва; 1981

A study of collagen and elastin structures of the sclera in glaucoma using nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology. A preliminary report

E.N. Iomdina¹, N.Y. Ignatieva², L.L. Arutyunyan³, A.B. Shekhter⁴, E.A. Sergeeva⁵, O.L. Zakharkina⁶, S.I. Anisimov³

¹Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia,

²Moscow Lomonosov State University,

³Eye center «Vostok Prozrenie», Moscow, Russia

⁴Sechenov First Moscow State Medical University, Russia

⁵Institute for Applied Physics, Russian Academy of Sciences, Nizhny Novgorod, Russia

⁶Institute of Laser and Information Technology Problems, Moscow, Russia

iomdina@mail.ru

A comparative study of the structure of sclera samples obtained by non-penetrating deep sclerectomy from 4 patients aged 61–64 with different stages of primary open angle glaucoma (POAG), and 2 normal eyes was performed using nonlinear optical microscopy (NLOM) and classical histology. The study revealed a disruption of fiber structures of the extracellular matrix of glaucomatous sclera. In POAG, certain areas of collagen bundles were densely arranged, while other scleral areas were characterized by collagen bundle dissociation. Although the molecular structure of the collagen remained the same, splitting of collagen bundles and fibers could be observed. The study also revealed uneven distribution of elastic fibers, their dissociation from collagen fibers, destruction, fragmentation, formation of glomera, curls and spirals. Changes in the collagen framework and elastic fibers of the sclera are growing with POAG development and could be revealed both by light microscopy and NLOM. The qualitative coincidence of the results obtained by the two methods testifies to the fact that NLOM can be used correctly to adequately describe the structural features of the scleral tissue, with NLOM providing more detailed information. Remodeling of the glaucomatous sclera can be one of the predisposing factors for POAG development of POAG, since it can already be revealed in the first stage of the disease. Subsequently, structural changes may be responsible for the increase of intraocular pressure which could exceed tolerance values, i.e. the development of negative feedback contributing to the progression of glaucoma becomes possible.

Keywords: sclera, collagen, elastin, glaucoma, nonlinear optical microscopy (NLOM)

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:50–8

References

1. Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Danilov N.A. et al. Biochemical, structural and biomechanical peculiarities of the scleral tissue of the eyes with primary open angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii* 2011; 6: 10–4 (in Russian).
2. Арутюнян Л.Л. The role of viscoelastic properties of the eye for the determination of target intraocular pressure and for the assessment of the risk of glaucoma progression. Synopsis of dissertation for candidate of medical science. Moscow; 2009 (in Russian).
3. Iomdina E.N., Arutyunyan L.L., Katargina L.A., Kiseleva O.A., Filippova O.M. Interrelation between corneal hysteresis and structural functional parameters of the optic nerve in different stages of primary open angle glaucoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2009; 3: 17–23 (in Russian).
4. Coudrillier B., Tian J., Alexander S. et al. Biomechanics of the Human Posterior Sclera: Age- and Glaucoma-Related Changes Measured Using Inflation Testing. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012; 53(4): 1714–28.
5. Downs C.J., Roberts M.D., Sigal I.A. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: A review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res*. 2010; 94(10): 1388–92.
6. Girard M.J.A., Suh J.K.F., Bottlang M. et al. Biomechanical changes in the sclera of monkey eyes exposed to chronic IOP elevations. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 5656–69.
7. Hommer A., Fuchsjager-Maryl G., Resch H. et al. Estimation of the ocular rigidity based on measurement of pulse amplitude using pneumotonometry and fundus pulse using laser interferometry in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008; 49: 4046–50.
8. Danilov N.A., Ignatieva N.Yu., Iomdina E.N. et al. Sclera of the Glaucomatous Eye: Physicochemical Analysis Biophysics. 2011; 56(3): 490–95.
9. Huang W., Fan Q., Wang W et al. Collagen: A potential factor involved in the pathogenesis of glaucoma. *Med Sci Monit Basic Res*. 2013; 19: 237–240.
10. Zatulina N.I. Connective tissue in the pathogenesis of primary open angle glaucoma. In: Proc. of VI All-Russian ophthalmological congress. Moscow; 1985; 2: 26–8 (in Russian).
11. Zatulina N.I., Sviatkovskaya T.Ya. Certain aspects of the study of connective tissue role in the primary open angle glaucoma pathogenesis. In: Proc. of V All-Russian ophthalmological congress. Moscow; 1979; 2: 48–50 (in Russian).
12. Andreyeva L.D., Baru E.F. Ultrastructure and histochemical peculiarities of the sclera in glaucoma combined with myopia. *Vestnik oftal'mologii*. 1988; 104(3): 17–20 (in Russian).
13. Andreyeva L.D., Rozenfeld E.F. Ultrastructure and histochemical peculiarities of the sclera in glaucoma. In: Proc. of VI All-Russian ophthalmological congress. Moscow; 1985; 2: 15–7.
14. Danford F.L., Yan D., Dreier R.A. et al. Differences in the Region- and Depth-Dependent Microstructural Organization in Normal Versus Glaucomatous Human Posterior Sclerae. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Dec 2013; 54(13): 7922–32.
15. Sennova L.G. The role of structural and metabolic changes of trabecular network collagen structures in the pathogenesis of glaucoma. In: Proc. of V All-Russian ophthalmological congress. Moscow; 1979; 2: 66–8 (in Russian).

16. *Tektas O.Y., Lutjen-Drecoll E.* Structural changes of the trabecular meshwork in different kinds of glaucoma. *Exp Eye Res.* 2009; 88: 769–75.
17. *Watson P.G., Young R.D.* Scleral structure, organisation and disease. A review. *Exp Eye Res.* 2004; Mar; 78(3): 609–23.
18. *Zatulina N.I., Sennova L.G.* On the elastic fibers of the human ocular drainage system. *Oftalmologicheskij zhurnal.* 1983; 8: 497–9 (in Russian).
19. *Vo T.D., Blumenfeld O.O., Coleman D.J.* The biochemical composition of the human sclera and its relationship to the pathogenesis of degenerative myopia. In: *Proc. of 3rd Intern. Conference on Myopia*; 1987: 206–14.
20. *Kanai A., Kaufman H.E.* Electron microscopic studies of the elastic fiber in human sclera. *Invest. Ophthalmol.* 1972; 11: 816–22.
21. *Marshall G.E.* Human scleral elastic system: an immunoelectron microscopic study. *British J Ophthalmol* 1995; 79: 57–64.
22. *Moses R.A., Grodzki W.J. Jr, Starcher B.C., Galione M.J.* Elastin content of the scleral spur, trabecular mesh, and sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978; Aug; 17(8): 817–8.
23. *Hernandez M.R., Pena J.D., Agapova O. et al.* Increased elastin expression in astrocytes of the lamina cribrosa in response to elevated intraocular pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(10): 2303–14.
24. *Weale R.A.* A biography of the eye. Development, growth, age. London: H.K. Lewis Co. LTD; 1982.
25. *Quigley H.A., Brown A., Dorman-Pease M.A.* Alterations in elastin of the optic nerve head in human and experimental glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 1991; 75: 552–7.
26. *Mitroshina E.V.* Optical imaging directed to the study of the neurobiological brain systems. N.-Novgorod State University. 2012 (in Russian).
27. *Schenke-Layland K.* Non-invasive multiphoton imaging of extracellular matrix structures *J. Biophoton.* 2008; 1(6): 451–62.
28. *Zipfel W.R., Williams R.M., Webb W.W.* Nonlinear magic: Multiphoton microscopy in the biosciences. *Nat Biotechnol.* 2003; 21(11): 1369–77.
29. *Richards-Kortum R., Sevick-Muraca E.* Quantitative optical spectroscopy for tissue diagnosis. *Ann. Rev. Phys. Chem.* 1996; 47: 555–606.
30. *Wang Bao-Gui, Eitner A., Lindenau J., Halbhuber K-J.* High-Resolution Two-Photon Excitation Microscopy of Ocular Tissues in Porcine Eye. *Lasers in Surgery and Medicine.* 2008; 40: 247–56.
31. *Williams R.M., Zipfel W.R., Webb W.W.* Interpreting second harmonic generation images of collagen I fibrils. *Biophys J.* 2005; 88: 1377–86.
32. *Han M., Giese G., Bille J.F. et al.* Second harmonic generation imaging of collagen fibrils in cornea and sclera. *Optics Express.* 2005; 13: 5791–7.
33. *Chai D., Gaster R., Roizenblatt R. et al.* Quantitative assessment of UVA-riboflavin corneal cross-linking using nonlinear optical microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52: 4231–8.
34. *Steven P., Hovakimyan M., Guthoff R., Huttman G., Stachs O.* Imaging corneal crosslinking by autofluorescence 2-photon microscopy, second harmonic generation, and fluorescence lifetime measurements. *J Cataract Refract Surg.* 2010; 36: 2150–9.
35. *Pijanka J., Coudrillier B., Ziegler K. et al.* Quantitative Mapping of Collagen Fiber Orientation in Non-glaucoma and Glaucoma Posterior Human Sclera. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53: 5258–70.
36. *Andreyeva L.D.* Structural peculiarities of the sclera in myopia and emmetropia. Synopsis of dissertation for candidate of biological science. Moscow; 1981 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФБГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
iomdina@mail.ru

Возможности использования оптического шаймпфлюг-анализатора Galilei G2 для экспериментальных исследований

С.В. Милаш, Е.Н. Иомдина

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

В работе приведены результаты определения нормальных анатомо-оптических показателей переднего отдела 28 глаз кроликов породы шиншилла с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2: центральной толщины и горизонтального диаметра роговицы, глубины передней камеры — от передней поверхности хрусталика до эпителия роговицы, кератометрии передней и задней поверхности. Впервые получен показатель денситометрии стромы роговицы кролика в оптической зоне, равный $14,25 \pm 0,44$ у. е. Преимуществом анализатора оптической системы глаза Galilei G2 перед другими методами (оптическая когерентная томография, ультразвуковая пахиметрия и биометрия, кератотопография) является возможность в рамках одного обследования получить комплекс анатомо-оптических показателей, что, несомненно, важно для повышения эффективности экспериментальной работы.

Ключевые слова: глаз кролика, толщина роговицы, кератометрия, оптическая плотность роговицы.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:59–62

Как известно, экспериментальные исследования с использованием лабораторных животных во многих случаях являются необходимой стадией разработки новых лекарственных средств, диагностических и хирургических технологий.

В офтальмологии для проведения таких исследований часто используют кроликов, в частности, для офтальмофармакологии глаз кролика считается наиболее подходящим биологическим объектом [1]. Общий размер глазного яблока, размеры роговицы и конъюнктивальной полости кролика ближе, чем соответствующие параметры глаз мышей или крыс, к параметрам глаза человека [2]. В связи с этим различные обследования и манипуляции, необходимые для экспериментальных исследований, нередко можно проводить с использованием тех же технических средств, которые применяются при обследовании людей. Это также позволяет приблизить условия эксперимента и получаемые модельные результаты к клинической практике.

Экспериментальное моделирование той или иной офтальмопатологии, а также оценка воздействия новых лекарственных веществ на структуры глаза требуют тщательного контроля состояния роговицы. Объективная оценка структуры роговицы

кролика, ее анатомо-оптических параметров может способствовать более адекватному пониманию патологических процессов и корректной оценке эффективности проводимых вмешательств в экспериментальных исследованиях.

Шаймпфлюг-камера Galilei G2 является высокоточным неинвазивным анализатором переднего сегмента глаза. Этот прибор, сочетающий в себе две технологии: кольца Пласидо и две шаймпфлюг-камеры, позволяет делать трехмерный анализ структур переднего отдела глаза и получать различные биометрические параметры, в том числе проводить пахиметрию роговицы, кератометрию передней и задней поверхностей роговицы с созданием топографических карт, определять глубину передней камеры, плотность роговицы, диаметр роговицы по вертикали и горизонтали от лимба до лимба. Недавние исследования на шаймпфлюг-камере Galilei показали хорошую воспроизводимость и точность клинического измерения различных параметров как интактных глаз, так и глаз после кераторефракционных операций [3–5].

ЦЕЛЬ нашего исследования — оценить возможность использования шаймпфлюг-камеры Galilei G2 для определения анатомо-оптических

параметров переднего отдела здоровых глаз кроликов породы шиншилла.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 14 здоровых кроликов (28 глаз) породы шиншилла 6–8-месячного возраста, весом 2,5–3,0 кг, которых обследовали с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2 (Ziemer Ophthalmic Systems AG 6.0.2). Обследование проводили в затемненной комнате. Измеряли центральную толщину роговицы (ЦТР), горизонтальный диаметр роговицы, глубину передней камеры (ГПК) от передней поверхности хрусталика до эпителия роговицы, проводили кератометрию передней и задней поверхностей роговицы, а также денситометрию стромы в центральной оптической зоне роговицы.

Перед исследованием общая и местная анестезия кроликам не проводилась. Поскольку кролик не может стабильно фиксировать мишень (красное пятно), он удерживался под правильным углом к прибору, так, чтобы обеспечивалось оптимальное положение головы, глазного яблока и корректное расстояние для фокусировки глаза (рис. 1). Синий свет фокусировался на центральной зоне роговицы кролика, при этом оператор добивался совмещения меток на мониторе — 4 белых пятен и красного креста, так, чтобы горизонтальная красная линия проходила через вершину роговицы.

Статистическая обработка полученных данных выполнена на персональном компьютере с использованием приложения Microsoft Excel и пакета статистического анализа Biostatistics 6.0 for Windows (Statsoft Inc., USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты определения нормальных анатомо-оптических показателей переднего отдела глаза кролика породы шиншилла с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2 представлены в таблице 1.

Пахиметрическая карта роговицы кролика представлена на рисунке 2. Полученный в нашем

Таблица 1. Анатомо-оптические параметры переднего отдела интактных глаз кроликов породы шиншилла, полученные с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2

Показатели переднего отдела глаза кролика	M ± m
Кератометрия передней поверхности, дптр	43,29 ± 0,23
Кератометрия задней поверхности, дптр	-5,50 ± 0,04
Глубина передней камеры, мм	2,50 ± 0,03
ЦТР, мкм	409,92 ± 3,88
Горизонтальный диаметр роговицы, мм	13,38 ± 0,10
Денситометрия стромы роговицы, у. е.	14,25 ± 0,44

исследовании диапазон значений ЦТР составил $409,92 \pm 3,88$ мкм (минимальное значение 369 мкм, максимальное — 450 мкм), что полностью сопоставимо и статистически неотличимо от результатов исследований, выполненных с помощью других методов: оптической когерентной томографии (ОКТ) — $387,0 \pm 19,8$ мкм [6] и ультразвуковой пахиметрии — 407 ± 20 мкм [7]. Небольшие различия в данных ЦТР, опубликованных в литературе, могут быть связаны с возрастом или с определенными особенностями, присущими разным породам кроликов. Так, A. Riau и соавт. в своей работе, выполненной с помощью ОКТ, показали, что ЦТР новозеландского белого кролика динамически изменяется от 341 ± 14 мкм в первый месяц жизни до 404 ± 12 мкм в 12 месяцев [8]. X. Wang и соавт. выявили статистически достоверную разницу в ЦТР между двумя видами 5-месячных кроликов — пигментными ($390,0 \pm 14,2$ мкм) и белыми ($373,0 \pm 7,2$ мкм) [9]. Роговица кролика в значительной степени тоньше, чем у человека. По нашим данным, полученным с помощью шаймпфлюг-камеры Galilei G2 [10], ЦТР человека составляет у эмметропов $563,0 \pm 2,8$ мкм, а у миопов — $559,53 \pm 2,90$ мкм, что в среднем на 150 мкм больше, чем у кролика, и это надо учитывать, в частности, при планировании хирургических вмешательств на роговице кролика.

Среднее значение кератометрии передней поверхности роговицы кролика в нашей работе составило $43,29 \pm 0,23$ дптр. X. Wang и соавт.

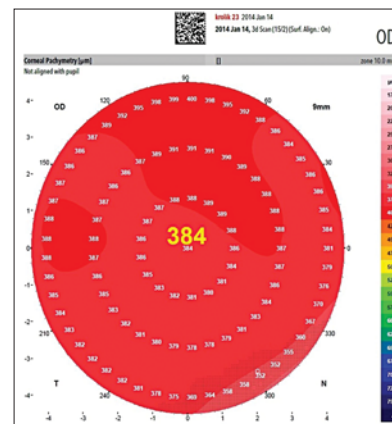


Рис. 1. Рис. 1, А, Б. Исследование глаза кролика с помощью оптического шаймпфлюг-анализатора Galilei G2.

Рис. 2. Пахиметрическая карта роговицы кролика.

получили похожие результаты на кератотопографе [9]. Кератометрия передней поверхности роговицы здоровых глаз (без окулярной патологии) человека, по данным Galilei, полученным С. Lopez de la Fuente и соавт., составила $43,79 \pm 1,39$ дптр [4], что очень близко к результатам нашего исследования. Данные кератометрии задней кривизны роговицы ($-5,50 \pm 0,04$ дптр) полностью согласуются с результатами, полученными на шаймпфлюг-камере Pentacam Н. Yuksel и соавт. ($-5,58 \pm 0,25$ дптр) [11], и отличаются от показателя человеческой роговицы, которые составляют $-6,34 \pm 0,03$ дптр при эметропии и $-6,36 \pm 0,03$ дптр при миопии [10], приблизительно на $0,7-0,8$ дптр в плоскую сторону.

По нашим данным, ГПК кролика равна $2,50 \pm 0,03$ мм, что практически не отличается от данных М. Tonі и соавт., полученных с применением ультразвука, — $2,70 \pm 0,22$ мм [12], и от данных А. Rіau и соавт., полученных с помощью ОКТ, — $2,34 \pm 0,24$ мм [8]. Небольшие различия объясняются, по-видимому, разным способом измерения ГПК: от передней поверхности хрусталика до эндотелия при использовании ОКТ или до эпителия, как в нашей работе и в работах с использованием ультразвуковых методов. Диаметр роговицы в нашем исследовании составил $13,38 \pm 0,10$ мм, что аналогично данным G. Bozkir — $13,41$ мм [13].

Данные денситометрии как индикатора прозрачности роговицы оцениваются по стандарту в условных единицах от 0 до 100, где 0 — это абсолютная прозрачность, а 100 — абсолютная непрозрачность. В норме роговица не поглощает свет, а светорассеивание минимально. Максимальное преломление света происходит на границе двух сред: воздуха и слезной пленки, слезной пленки и роговицы. Ранее оптиче-

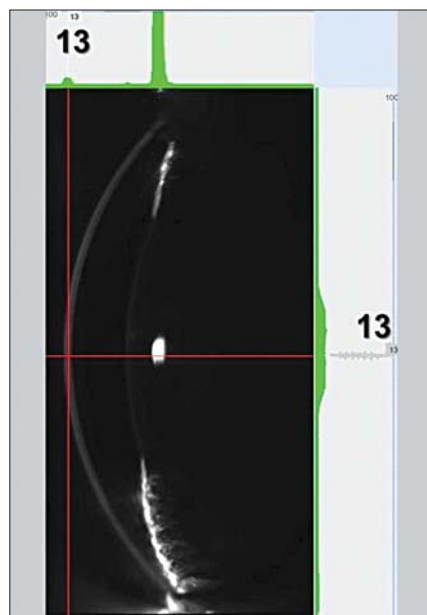


Рис. 3. Денситометрия стромы роговицы кролика.

скую плотность роговицы кролика определяли с помощью сканирующей системы переднего отрезка глаза Pentacam (Oculus, Германия) [14]. Среднее значение плотности стромы роговицы кролика в оптической зоне, полученное в результате наших измерений с помощью шаймпфлюг-анализатора Galilei G2 (рис. 3),

составило $14,25 \pm 0,44$ у. е. Плотность здоровой роговицы человека, по данным А. Otri и соавт., полученным при использовании шаймпфлюг-камеры Pentacam, несколько ниже и составляет $12,3 \pm 2,4$ у. е. [15]. Показатели денситометрии могут быть полезны в качестве объективного критерия оценки реакции (помутнения) роговицы на воспалительный процесс, хирургическое вмешательство и проводимую фармакотерапию.

Проведенное исследование показывает, что преимуществом анализатора оптической системы глаза Galilei G2 перед другими методами (ОКТ, кератотопография, ультразвуковая пахиметрия и биометрия) является возможность в рамках одного обследования получить комплекс анатомо-оптических показателей глаза кролика, что, несомненно, важно для повышения эффективности экспериментальной работы.

ВЫВОДЫ

1. Анализатор оптической системы глаза Galilei G2 (Ziemer, Швейцария) может быть использован в экспериментальных исследованиях для объективной комплексной оценки анатомо-оптических параметров переднего отдела глаза кролика. Получаемые с помощью данного прибора данные полностью сопоставимы с результатами аналогичных измерений, сделанных с применением других методов (ОКТ, ультразвуковая биометрия и пахиметрия).

2. Полученные нормативные значения анатомо-оптических параметров переднего отдела интактного глаза кролика показывают сходство и различия с соответствующими параметрами глаза человека: ЦТР кролика в среднем на 150 мкм меньше ЦТР человека, диаметр роговицы кролика больше, чем у человека, а передняя камера мельче, данные кератометрии передней поверхности роговицы кролика не отличаются от кератометрии передней поверхности роговицы человека, в то же время кривизна задней поверхности роговицы несколько меньше, чем у человека.

3. Впервые полученный с помощью шаймпфлюг-анализатора Galilei G2 показатель денситометрии стромы роговицы кролика в оптической зоне составляет $14,25 \pm 0,44$ у. е.

Литература

1. York M., Steling W. A critical review of the assessment of eye irritation potential using the Draize rabbit eye test. *J Appl Toxicol* 1998; 18, 233–40.
2. Hayashi S., Osawa T., Tohyama K. Comparative observations on corneas, with special reference to Bowman's layer and Descemet's membrane in mammals and amphibians. *Journal of Morphology* 2002; 254: 247–58.
3. Savini G., Carbonelli M., Barboni P., Hoffer K.J. Repeatability of automatic measurements performed by a dual Scheimpflug analyzer in unoperated and post-refractive surgery eyes. *J. Cataract Refract Surg.* 2011; 37: 302–9.
4. Lopez de la Fuente C., Sanchez-Cano A., Segura F., Fuentes-Broto L., Pinilla I. Repeatability of ocular measurements with a dual-Scheimpflug analyzer in healthy eyes. *BioMed Research International*. 2014; Article ID 808646, 6.

5. Al-Mohtaseb Z.N., Wang L., Weikert M.P. Repeatability and comparability of corneal thickness measurements obtained from Dual Scheimpflug Analyzer and from ultrasonic pachymetry. *Graefes Arch Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251 (7): 1855–60.
6. Wang X., Wu Q. Normal corneal thickness measurements in pigmented rabbits using spectral-domain anterior segment optical coherence tomography. *Veterinary Ophthalmology* 2013; 16: 130–4.
7. Chan T., Payor S., Holden B.A. Corneal thickness profiles in rabbits using an ultrasonic pachymeter. *Invest Ophthalmol. Vis Sci* 1983; 24 (10): 1408–10.
8. Riau A.K., Tan N.Y., Angunawela R.I. et al. Reproducibility and age-related changes of ocular parametric measurements in rabbits. *BMC Vet Res* 2012; 8: 138.
9. Wang X., Dong J., Wu Q. Mean central corneal thickness and corneal power measurements in pigmented and white rabbits using Visante optical coherence tomography and ATLAS corneal topography. *Veterinary Ophthalmology* 2013; 17(2) 87–90.
10. Нероев В.В., Тарутта Е.П., Ходжабекян Н.В. и др. Оценка анатомо-оптических параметров роговицы после кераторефракционных вмешательств с помощью шаймпфлюг-анализатора Galilei G2. *Российский офтальмологический журнал* 2014; 7(2): 5–9.
11. Yüksel H., Türkcü F.M., Ari S., et al. Anterior segment parameters of rabbits with rotating Scheimpflug camera. *Veterinary ophthalmology*; 2014; Feb 1–4.
12. Toni M.C., Meirelles A.E., Gava F.N. et al. Rabbits' eye globe sonographic biometry. *Veterinary Ophthalmology* 2010; 13: 384–86.
13. Bozkir G., Bozkir M., Dogan H., Aycan K., Guler B. Measurements of axial length and radius of corneal curvature in the rabbit eye. *Acta Med Okayama* 1997; 51: 9–11.
14. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Кузнецов А.В. и др. Экспериментальное исследование морфологических и биомеханических изменений при проведении «перекрестного сшивания» коллагена роговицы. В кн.: Сборник трудов конференции с международным участием «Биомеханика глаза — 2009». 2009; М.: 75–8.
15. Ori A.M., Fares U., Al-Aqaba M.A., Dua H.S. Corneal densitometry indicator of corneal health. *Ophthalmology* 2012; 119: 501–8.

Possibilities of using an optical Galilei G2 Scheimpflug analyzer in experimental studies

S.V. Milash, E.N. Iomdina

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
sergey_milash@yahoo.com

The paper presents the results of a study aimed at finding out normal anatomical and optical parameters of the anterior chamber of 28 eyes of Chinchilla rabbits using a Scheimpflug camera Galilei G2. The parameters included the central thickness and the horizontal diameter of the cornea, anterior chamber depth measured from the front surface of the lens to the corneal epithelium, keratometry of the anterior and the posterior surfaces. For the first time, the densitometry index of the corneal stroma of the rabbit in the optical area was obtained; it amounted to 14.25 ± 0.44 units. An advantage of Galilei G2, the analyzer of the optical system of the eye, over other methods (optical coherence tomography, ultrasound pachymetry and biometrics, corneal topography) is its ability to measure a complex of anatomical and optical data within one study, which is undoubtedly important to improve the effectiveness of experimental work.

Keywords: rabbit eye, corneal thickness, keratometry, corneal optical density

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:59–62

References

1. York M., Steling W. A critical review of the assessment of eye irritation potential using the Draize rabbit eye test. *J Appl Toxicol* 1998; 18: 233–40.
2. Hayashi S., Osawa T., Tohyama K. Comparative observations on corneas, with special reference to Bowman's layer and Descemet's membrane in mammals and amphibians. *Journal of Morphology* 2002; 254: 247–58.
3. Savini G., Carbonelli M., Barboni P., Hoffer K.J. Repeatability of automatic measurements performed by a dual Scheimpflug analyzer in unoperated and post-refractive surgery eyes. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 302–9.
4. Lopez de la Fuente C., Sanchez-Cano A., Segura F., Fuentes-Broto L., Pinilla I. Repeatability of ocular measurements with a dual-Scheimpflug analyzer in healthy eyes. *BioMed Research International*. 2014, Article ID 808646, 6.
5. Al-Mohtaseb Z.N., Wang L., Weikert M.P. Repeatability and comparability of corneal thickness measurements obtained from Dual Scheimpflug Analyzer and from ultrasonic pachymetry. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2013; 251(7): 1855–60.
6. Wang X., Wu Q. Normal corneal thickness measurements in pigmented rabbits using spectral-domain anterior segment optical coherence tomography. *Veterinary Ophthalmology* 2013; 16: 130–4.
7. Chan T., Payor S., Holden B.A. Corneal thickness profiles in rabbits using an ultrasonic pachymeter. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24(10): 1408–10.
8. Riau A.K., Tan N.Y., Angunawela R.I. et al. Reproducibility and age-related changes of ocular parametric measurements in rabbits. *BMC Vet Res* 2012; 8: 138.
9. Wang X., Dong J., Wu Q. Mean central corneal thickness and corneal power measurements in pigmented and white rabbits using Visante optical coherence tomography and ATLAS corneal topography. *Veterinary Ophthalmology* 2013; 17(2): 87–90.
10. Nероев В.В., Тарутта Е.П., Ходжабекян Н.В. et al. Using Galilei G2 Scheimpflug analyser to determine anatomical and optical parameters of the cornea after refractive corneal surgery. *Russian Ophthalmological Journal* 2014; 7(2): 5–9 (in Russian).
11. Yüksel H., Türkcü F.M., Ari S., et al. Anterior segment parameters of rabbits with rotating Scheimpflug camera. *Veterinary ophthalmology* 2014; doi: 10.1111/vop.12150
12. Toni M.C., Meirelles A.E., Gava F.N. et al. Rabbits' eye globe sonographic biometry. *Veterinary Ophthalmology* 2010; 13: 384–6.
13. Bozkir G., Bozkir M., Dogan H., Aycan K., Guler B. Measurements of axial length and radius of corneal curvature in the rabbit eye. *Acta Med Okayama* 1997; 51: 9–11.
14. Aветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Кузнецов А.В., et al. Experimental study of the morphological and biomechanical changes of the cornea after corneal collagen crosslinking. In: Proc. Of the conference with international participation "Ocular Biomechanics 2009". Moscow; 2009: 75–8.
15. Ori A.M., Fares U., Al-Aqaba M.A., Dua H.S. Corneal densitometry as an indicator of corneal health. *Ophthalmology* 2012; 119: 501–8.

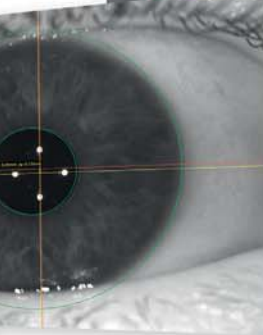
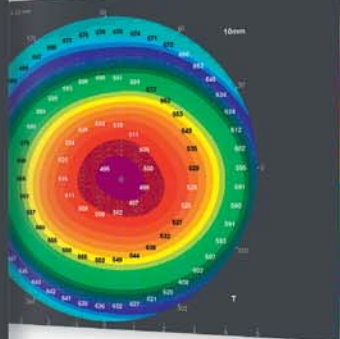
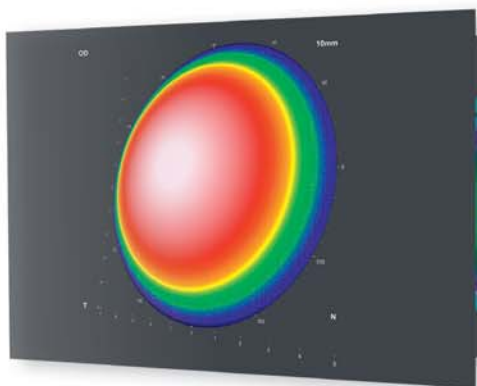
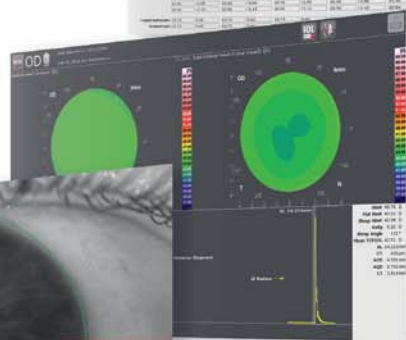
Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФБГУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
sergey_milash@yahoo.com

Единственная в мире,

уникальная платформа, которая совмещает три вида исследований, проводимых одновременно, в одном приборе

GALILEI™ G6
ziemer

- Оптический томограф высокого разрешения переднего отдела глаза на основе двух-канальной шайпфлюг-камеры
- Топограф с кольцами Пласидо
- 3D биометр, оптический А-сканнер



Данное решение позволяет существенно экономить время, средства и используемое пространство.

Революционные возможности прибора выводят диагностику переднего отдела глаза на новый уровень. Наличие встроенной системы слежения за глазом пациента значительно упрощает получение следующих высокоточных результатов:

- Кератометрия
- Пахиметрия центральной, парацентральной и периферической зон
- Топография передней и задней поверхностей роговицы
- Аберрометрия структур переднего отрезка глаза
- Цифровая гониометрия, измерение параметров передней камеры
- Измерение размера зрачка и роговицы
- 3D-биометрия
- Высокоточный расчет для имплантации ИОЛ, в т.ч. мультифокальных, а также до- и после- операционное моделирование результатов.

ООО «ИННОВАМЕД»
инновационные медицинские технологии
эксклюзивный дистрибьютор

Россия, 119991, г. Москва,
Ленинский пр-кт, д. 32А
Телефон/факс: +7 (495) 989 60 32
www.innovamed.ru/инновамед.рф
www.vivascope.ru/фемтоластик.рф

ziemer
OPHTHALMOLOGY



Протеолитическая терапия избыточного рубцевания после антиглаукоматозной операции у пациента с ревматоидным артритом. Клинический случай

Л.А. Светикова, Н.С. Крячко, С.Ф. Мигаль, О.В. Иванченко, Н.А. Назарова, Н.П. Пурескин, Т.М. Суханкина

ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России, Московская область

Проблема избыточного рубцевания в хирургии глаукомы не теряет своей актуальности. На примере пациента сотягощенным анамнезом (ревматоидный артрит и прием ремикейда) показана эффективность применения протеолитической терапии в виде нидлинга с 0,2 мл раствора коллалазина (50 КЕ/мл) на фоне ежедневных инстилляций того же препарата в борьбе с ранним зарастанием созданных в ходе антиглаукоматозной операции путей оттока внутриглазной жидкости. Динамика состояния фильтрационной подушки в ходе лечения отражена с помощью оптической когерентной томографии и фоторегистрации. Использование протеолитической терапии позволило избежать образования грубых непроницаемых рубцов в зоне хирургического вмешательства и сохранить функциональную активность сформированной фильтрационной подушки.

Ключевые слова: рубцевание, глаукома, протеолитическая терапия, коллалазин.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:64-69

Численность пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) неуклонно растет [1]. Рано или поздно большинству пациентов с ПОУГ требуется хирургическое лечение. Существует множество модификаций антиглаукоматозных операций, в том числе с применением цитостатиков и использованием различных видов дренажей. Однако ни одна из предложенных методик не позволяет полностью избежать осложнений и добиться стойкой стабилизации внутриглазного давления (ВГД) без последующего назначения гипотензивного режима.

Гипотензивная эффективность проникающих операций выше, чем непроникающих, однако их проведение связано с более высоким риском осложнений раннего послеоперационного периода, таких как цилиохориоидальная отслойка (ЦХО), синдром мелкой передней камеры, гифема, гипотония, наружная фильтрация [2]. По данным различных крупных исследований, ЦХО в среднем развивается

в 20,3 % случаев, гифема — в 23,5 % случаев [3]. Функционирование сформированных в ходе оперативного вмешательства путей оттока внутриглазной жидкости в полном объеме возможно только при образовании в этой зоне тонких проницаемых рубцов. Тем не менее избыточное рубцевание является наиболее частой причиной неблагоприятного исхода оперативного лечения ПОУГ (по данным различных авторов, от 15 до 45 %) [4].

В связи с этим информация о методах и средствах, позволяющих предотвращать процессы послеоперационного рубцевания, на наш взгляд, может быть полезна для практического офтальмолога.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В госпиталь поступил пациент Ф. 68 лет, с диагнозом «ПОУГ 3 «с» правого глаза, ПОУГ 3 «в» левого глаза, незрелая осложненная катаракта обоих глаз». Сопутствующие заболевания: ревматоид-

ный артрит, серопозитивный, стадия 2, активность 1-й степени; функциональная недостаточность суставов (ФНС) — 2; гипертоническая болезнь 2-й степени; артериальная гипертензия 2-й степени, риск-2; ишемическая болезнь сердца, стабильная стенокардия напряжения ФК 3, стенозирующий атеросклероз коронарных артерий; синдром слабости синусового узла; дисциркуляторная энцефалопатия 2-й степени, распространенный остеохондроз, деформирующий спондилез позвоночника, хроническая вертеброгенная пояснично-крестцовая радикулопатия L5, S1 слева с вторичным мышечно-тоническим и болевым синдромом вследствие парамедианной грыжи диска L4–L5 слева, фаза ремиссии.

При поступлении острота зрения правого глаза — 0,02 со sph -3,0 D = 0,1, левого глаза — 0,2 со sph +1,5 D = 0,6. ВГД правого глаза — 34 мм рт. ст., левого — 29 мм рт. ст. Поля зрения соответствуют стадиям глаукоматозного процесса. Угол передней камеры открыт, профиль средний, пигментация смешанная. Пациент находится на максимальном гипотензивном режиме.

В ходе диагностики и лечения выполнялись стандартные офтальмологические исследования. ВГД измеряли на пневмотонометре Nidek NT-4000 (Япония). Для улучшения визуализации вновь созданных путей оттока после хирургического вмешательства применялась оптическая когерентная томография (ОСТ) переднего отрезка на томографе RTVue-100 (Optovue, США), разрешающая способность 15 микрон, длина среза 6 мм.

На правом глазу для снижения ВГД выполнена синустрабекулэктомия (СТЭ).

РЕЗУЛЬТАТЫ

ВГД после операции пальпаторно — «-1». Филтрационная подушка (ФП) разлитая, передняя камера — 3 мм. На следующий день после операции ВГД — «-2», филтрационная подушка разлитая, передняя камера щелевидная. Рефлекс с глазного дна розовый, ЦХО — в нижнем внутреннем отделе (рис. 1). Пациент жалуется на боль в области глаза. Начат курс консервативной терапии.

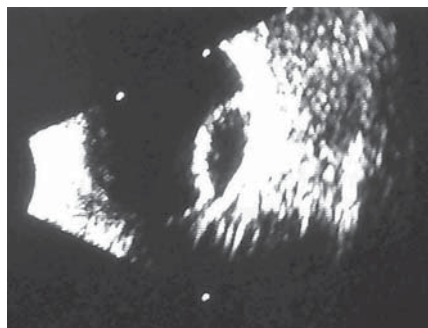


Рис. 1. Ультразвуковое исследование: признаки ЦХО.

В ходе лечения отмечена некоторая положительная динамика процесса, однако ЦХО и жалобы на боль сохраняются, передняя камера около 1 мм, ВГД — «-1». Пациенту проводится плановое ежемесячное введение ремикейда (базисная терапия ревматоидного артрита). К вечеру он отмечает снижение болезненности в области глаза. На следующий день ВГД — «-1», ФП разлитая, передняя камера 3 мм, остаточные признаки ЦХО на глазном дне. На 7-й день после операции пациент выписывается в удовлетворительном состоянии. ВГД — 16 мм рт. ст. При осмотре через 14 дней после хирургического вмешательства ВГД на правом глазу — 30 мм рт. ст.

Пациенту назначена протеолитическая терапия, сочетающая нидлинг ФП с введением 0,2 мл раствора коллализина (50 КЕ/мл) на фоне ежедневных инстилляций раствора коллализина той же концентрации в конъюнктивальную полость по схеме форсированных инстилляций (1 раз в день 6 раз в течение часа) [5]. Коллализин — отечественный ферментный препарат производства ФГУП «Санкт-Петербургский НИИ вакцин и сывороток и предприятие по производству бактериальных препаратов» ФМБА. Динамика ВГД в ходе лечения отражена в таблице 1.

Лечение пациента с помощью протеолитической терапии, включавшей нидлинг ФП с раствором коллализина (3 раза) и массаж ФП на фоне инстилляций раствора коллализина в течение 20 дней, позволило добиться компенсации ВГД без дополнительного назначения гипотензивных препаратов.

На представленных фотографиях и данных ОСТ отражено состояние ФП в различные сроки после операции. На рисунке 2 представлена фотография функционирующей ФП через 7 дней после операции.

К 14-му дню ФП изменилась: уменьшилась ее высота, усилилась васкуляризация конъюнктивы, появилось большое количество штопорообразно извитых сосудов (рис. 3), что, согласно Вюрцбургской классификации прогностической эффективности

Таблица 1. Динамика ВГД на фоне протеолитической терапии

Срок после операции, дни	Манипуляции	ВГД, мм рт. ст.
14	До первого нидлинга	30
	После первого нидлинга	16
17	До второго нидлинга	32
	После второго нидлинга	15
18	До массажа	20
	После массажа	17
24	До третьего нидлинга	31
	После третьего нидлинга	16
30	До массажа	20
	После массажа	18
37	До массажа	23
	После массажа	18
60		20

ФП, является неблагоприятным признаком [6]. Гониоскопические признаки блокады фистулы отсутствуют. Начат курс протеолитической терапии с использованием раствора коллалазина — протеолитического фермента, способствующего разрушению новообразованной рубцовой ткани. Нидлинг выполнялся для механического и медикаментозного разрушения рубцовой ткани (рис. 3) [7].

На рисунке 4 представлены ОСТ сканы ФП на 14-й день после операции до и после нидлинга. Сканирование выполнялось в вертикальном меридиане по центру склерального лоскута (рис. 5).

Сравнение представленных сканограмм позволяет выявить утолщение и снижение оптической плотности тканей над склеральным лоскутом, увеличение количества микрокист и исчезновение макрокист со стенками повышенной оптической плотности после нидлинга ФП. Та же картина наблюдалась на ОСТ ФП до и после нидлинга на 17-й день после операции (рис. 6). Направление

скана — горизонтальное (рис. 7).

Проведение протеолитической терапии способствовало улучшению состояния ФП. К 24-му дню после операции высота ФП увеличилась, снизилась степень ее васкуляризации и повысилась функциональная активность (рис. 8).

После окончания курса лечения достигнута стабилизация процесса, сформированные после СТЭ пути оттока проницаемы для внутриглазной жидкости (рис. 9).

На сканограммах (рис. 10) представлены ОСТ ФП на 14-й и 37-й дни после операции, до и сразу после лечения ферментным препаратом соответственно. После окончания терапии ФП содержит микрокисты, ее оптическая плотность ниже, чем перед началом лечения. Такую ФП, согласно классификации, предложенной М. Singh, можно отнести к успешным [8]. Направление скана указано на рисунке 11.



Рис. 2. ФП через 7 дней после операции.

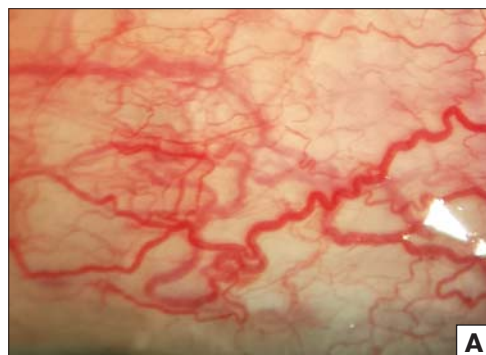


Рис. 3. ФП через 14 дней после операции: до (А) и после нидлинга (Б).

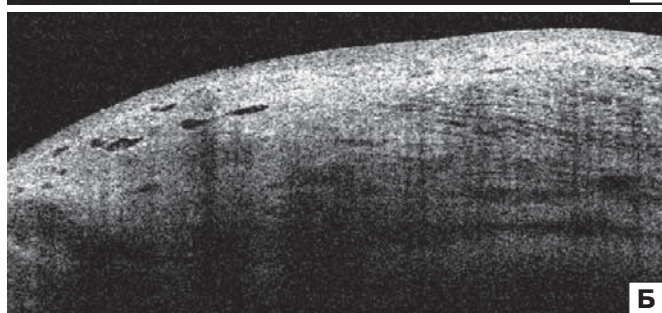
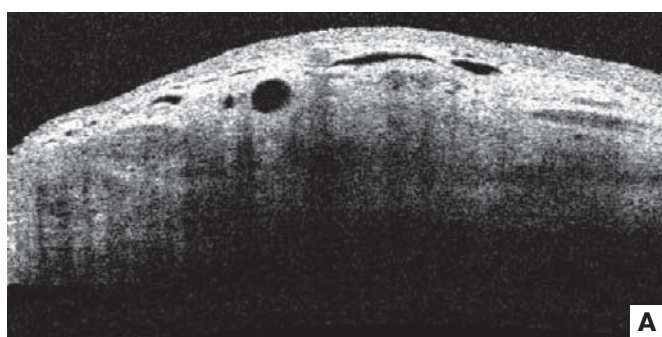
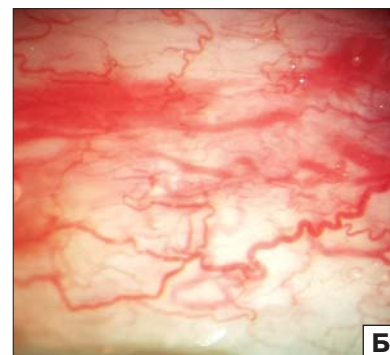


Рис. 4. ОСТ ФП на 14-й день после операции: до (А) и после нидлинга (Б).



Рис. 5. Направление ОСТ скана ФП на 14-й день.

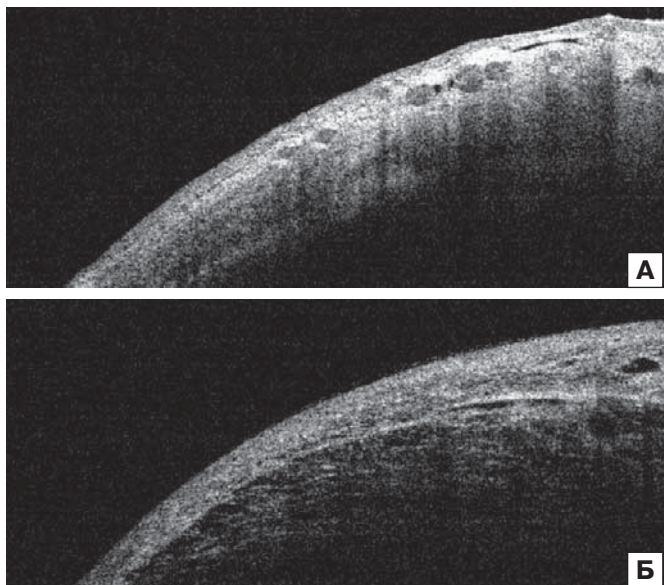


Рис. 6. ОСТ ФП на 17-й день после операции: до (А) и после нидлинга (Б).



Рис. 8. ФП через 24 дня после операции (на следующий день после 3-го нидлинга).

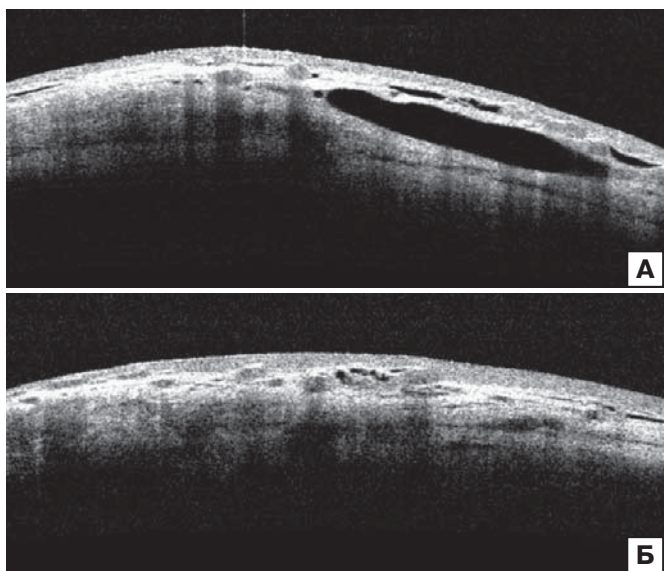


Рис. 10. ОСТ ФП на 14-й день (А) и на 37-й день после операции (Б).

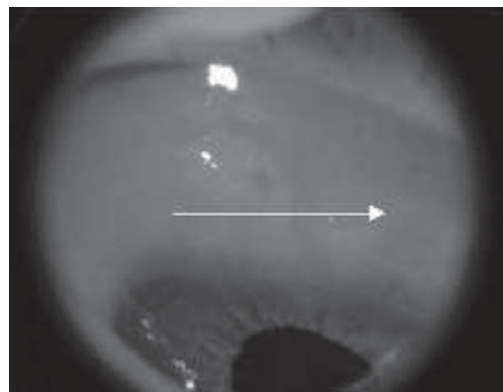


Рис. 7. Направление ОСТ скана ФП на 17-й день.

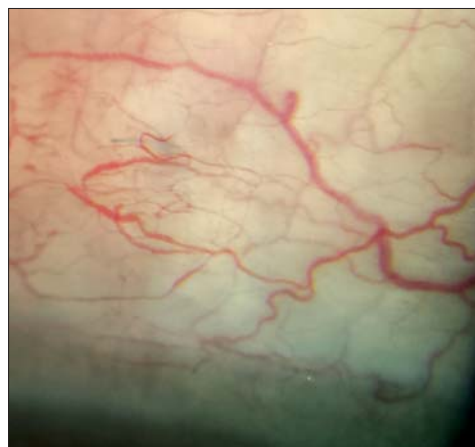


Рис. 9. ФП через 37 дней после операции (курс протеолитической терапии окончен).

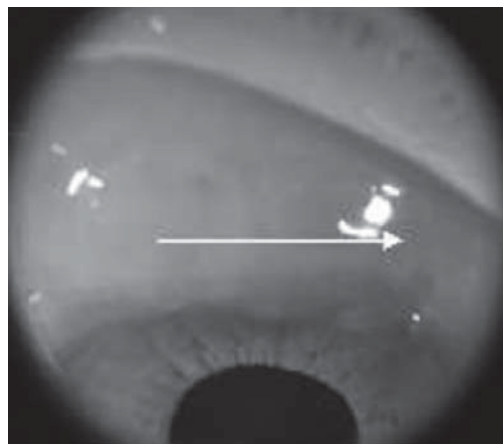


Рис. 11. Направление ОСТ скана ФП на 14-й и 37-й дни.

ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что при ПОУГ развитие глаукомного процесса совпадает с нарушением обмена соединительной ткани, избыточным накоплением коллагена и уплотнением внеклеточного матрикса фиброзной капсулы глаза вследствие дисбаланса между эндопротеиназами (матричными металлопротеиназами) и их тканевыми ингибиторами [10]. Изменение состояния соединительной ткани характерно и для ревматоидного артрита [9, 12]. Препарат Ремикейд, согласно инструкции по применению, обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким биологическим действием, является посредником воспалительного ответа, участвует в реакциях иммунной системы. Таким образом, рассасывание транссудата в супрахориоидальном пространстве на фоне введения ремикейда явилось логичным следствием мощного противовоспалительного эффекта препарата. В то же время ремикейд, снижая активность ФНО α , тормозит работу матричных металлопротеиназ, тем самым воздействуя на процессы естественного заживления ран [13]. Следовательно, избыточное разрастание соединительной ткани, зарегистрированное на 14-й день после хирургического вмешательства, стало результатом сочетания нарушенного обмена соединительной ткани пациента и блокирования тканевых коллагеназ после введения ремикейда.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патогенетически ориентированное лечение протеолитическим ферментом — коллазином позволило избежать образования грубых непроницаемых рубцов в зоне хирургического вмешательства и сохранить функциональную активность вновь созданных путей оттока внутриглазной жидкости в течение срока наблюдения у пациента с ревматоидным артритом на фоне приема ремикейда.

Литература

1. Либман Е.С., Рязанов Д.П., Калеева Э.В. Инвалидность вследствие нарушения зрения в России. В кн.: V Российский общенациональный офтальмологический форум. Москва; 2012; ч. 2: 797–8.
2. Rulli E., Biagioli E., Riva I. et al. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2013; 131(12): 1573–82.
3. Henderer J.D. Filtering surgery. In: Choplin N.T., Lundy D.C. eds. Atlas of glaucoma. Second edition. London: Inform a Healthcare; 2007: 261–79.
4. Галимова Э.В. Антиглаукоматозная операция с использованием губчатого биоматериала Аллоплант в лечении первичной глаукомы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Челябинск; 2007.
5. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Назаренко Л.А., Калинина О.М. Способ профилактики и лечения избыточного рубцевания после антиглаукоматозной операции. Патент РФ № 2465872; 2012.
6. Петров С.Ю. Классификация фильтрационных подушек. Национальный журнал «Глаукома». 2014; 2: 85–98.
7. Петров С.Ю. Нидлинг как метод активации фильтрационных подушек: показания, особенности техники. Национальный журнал «Глаукома». 2013; 2: 75–84.
8. Singh M., Chew P.T., Friedman D.S. et al. Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. Ophthalmology. 2007; 114(1): 47–53.
9. Иомдина Е.Н., Игнатъева Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме. Вестник офтальмологии. 2011; 6: 10–4.
10. Светикова Л.А., Иомдина Е.Н., Киселева О.А. Биомеханические и биохимические особенности корнеосклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2013; 2: 105–10.
11. Авдеева А.С., Александрова Е.Н., Насонов Е.Л. Клиническое значение матриксных металлопротеиназ при ревматоидном артрите (обзор литературы и собственные данные). Научно-практическая ревматология. 2014; 1: 79–84.
12. Таова М.Х., Таова Е.Х. Системная красная волчанка, системная склеродермия, ревматоидный артрит. Нальчик: Полиграфсервис и Т.; 2000.
13. Насонов Е.Л. Фактор некроза опухоли- α — новая мишень для противовоспалительной терапии ревматоидного артрита. Русский медицинский журнал. 2000; 8(17): 718–22.

Proteolytic therapy of excessive scarring after glaucoma surgery in a patient with rheumatoid arthritis. A clinical case

L.A.Svetikova, N. S.Kryachko, S.F.Migal, O.V.Ivanchenko, N.A.Nazarova, N.P.Pureskin, T.M.Sukhankina

A.A. Vishnevsky 3rd Central Military Clinical Hospital, Moscow, Russia
Lyudmila5@mail.ru

The issue of excessive scarring in glaucoma surgery is still important.. A case study of a patient with a medical history compromised by rheumatoid arthritis and the use of Remicade drug was used to demonstrate the efficiency of proteolytic therapy to counteract excessive scarring in the area of new outflow pathways created in the course of antiglaucomatous surgery. The treatment consisted in bleb needling with 0.2 ml of collalysine solution (50 collalysine units/ml) accompanied by a course of instillations of the same solution. The dynamics of the state of filtering blebs during the treatment is illustrated by optical coherent tomography and photoregistration. By using proteolytic therapy we could avoid the formation of coarse impenetrable scars in the surgery area and keep the functional activity of the filtration bleb.

Keywords: Scarring, glaucoma, proteolytic therapy, collalysine

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:64–6

References

1. Libman E.S., Rjazanov D.P., Kaleeva E.V. Disability due eye disorders in Russia. In: Proc. of V All-Russian ophthalmological forum. Moscow; 2012; 1: 797–8 (in Russian).
2. Rulli E., Biagioli E., Riva I. et al. Efficacy and safety of trabeculectomy vs nonpenetrating surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. JAMA Ophthalmol. 2013; 131(12): 1573–82.
3. Henderer J.D. Filtering surgery. In: Choplin N.T., Lundy D.C. eds. Atlas of glaucoma. Second edition. London: Inform a Healthcare; 2007: 261–79.
4. Galimova E.V. Antiglaucoma surgery using sponge biomaterial Alloplant in the treatment of primary open angle glaucoma: candidate medical sci. diss. Cheljabinsk; 2007 (in Russian).
5. Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Nazarenko L.A., Kalinina O.M. Method of prevention and treatment of the excessive scarring after antiglaucoma surgery. Patent RF, № 2465872; 2012 (in Russian).
6. Petrov S.Yu. Classification of filtration blebs. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2014; 2: 85–98 (in Russian).
7. Petrov S.Yu. Nidling as a method for filtration blebs activation: indications, techniques peculiarities. Natsional'nyi zhurnal glaukoma. 2013; 2: 75–84 (in Russian).
8. Singh M., Chew P.T., Friedman D.S. et al. Imaging of trabeculectomy blebs using anterior segment optical coherence tomography. Ophthalmology. 2007; 114(1): 47–53.
9. Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Danilov N.A. et al. Biochemical and structural peculiarities of human scleral matrix in primary open angle glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2011; 6: 10–4 (in Russian).
10. Svetikova L.A., Iomdina E.N., Kiseleva O.A. Biomechanical and biochemical parameters of the corneoscleral capsule of patients with primary open-angle glaucoma. Russian Ophthalmological Journal. 2013; 2: 105–10 (in Russian).
11. Avdeeva A.S., Aleksandrova E.N., Nasonov E.L. Clinical role of matrix metalloproteinases in rheumatoid arthritis (review of the literature and own results). Nauchno-prakticheskaja revmatologiya. 2014; 1: 79–84 (in Russian).
12. Taova M.Kh., Taova E.Kh. System erythema lupus, system sclerodermia, rheumatoid arthritis. Nalchik: Poligrafservis i T.; 2000 (in Russian).
13. Nasonov E.L. Tumor necrosis factor α — new target for anti-inflammatory therapy of rheumatoid arthritis. Russian Medical Journal. 2000; 8(17): 718–22 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 143420 Московская обл., Красногорский р-н, п/о Архангельское, пос. Новый
ФГБУ «3-й ЦВКГ им. А.А. Вишневого» Минобороны России
lyudmila5@mail.ru

Случай дирофиляриоза век

И.А. Филатова

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Описан клинический случай дирофиляриоза век и хирургическое удаление паразита из мягких тканей нижнего века.

Ключевые слова: дирофилярия, дирофиляриоз, хирургическое лечение, удаление паразита, веки.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:70–72

В России первый случай дирофиляриоза был описан в 1915 г. в Екатеринодаре А.П. Владыченским, который извлек червя из опухоли между внутренней стенкой орбиты и глазным яблоком. Систематическое изучение заболевания началось после 1930 г., когда основоположник советской гельминтологической школы К.И. Скрябин с учениками подробно описали случай инвазии с поражением нижнего века [1].

Приводим собственный случай наблюдения и лечения дирофиляриоза век.

В отделение неотложной помощи МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца обратилась пациентка 35 лет с жалобами на чувство «ползания» в веке. Данное ощущение появилось после резкого болевого приступа сверлящего характера в области виска и наружного угла глаза. Болевой приступ был ночью, а утром появился отек и кровоизлияние под конъюнктиву у наружного угла и ощущение «ползания» в наружном отделе верхнего века. Помимо ощущения движения в тканях пациентка отмечала линейные и извитые выбухания под кожей верхнего века.

Пациентка обратилась в Институт, но по дороге отметила, что «гость» прополз вдоль верхнего века от наружного угла к внутреннему и через внутренний угол сместился на нижнее веко. Субъективно пациентка ощущала периодическое чувство «ползания» в толще нижнего века, но при внешнем осмотре практически никаких клинических проявлений не было. Изредка (раз в 20–30 минут) менялось расположение морщинок на нижнем веке, и визуализировались легкие толчкообразные движения из глубоких тканей нижнего века.

С учетом высокой активности паразита и возможности его миграции в полость орбиты пациентка была взята в операционную для попытки удаления червя из тканей нижнего века. Трудности пред-

ставляла локализация червя в глубоких тканях и его подвижность.

Во время операции при перемене положения тела и ярком освещении паразит затаился. В течение 25 мин. не было никаких признаков движения в веке, и пациентка не ощущала движения в толще тканей века. Во избежание миграции паразита в область внутреннего угла было произведено пальцевое пережатие в данной области.

Поскольку паразит находился в глубоких тканях века и внешне не визуализировался, локальную инъекцию анестетика не производили, т. к. отек и инфильтрат могли еще больше затруднить обнаружение паразита, а также спугнуть его и ускорить смещение в полость орбиты. При появлении микродвижения в толще нижнего века произведена локальная коагуляция игольчатым электродом (радиохирургическим прибором Surgitron) транскутанно с целью попытки обездвигнуть паразита.

Затем выполнена локальная анестезия. Произведен кожный разрез в 3 мм от линии ресниц длиной 2 см, вскрыта круговая мышца тупым путем. Под круговой мышцей был виден фрагмент паразита длиной 3 мм, который уползал в направлении внутреннего угла. Благодаря предварительной коагуляции движения паразита были слегка замедлены, что позволило взять на зажим последние 2 мм червя. При попытке вытянуть паразита из раны чувствовалось натяжение. Во избежание разрыва червь извлечен из мягких тканей нижнего века и области внутреннего угла века методом наматывания. Удаленная особь имела большие размеры: диаметр 0,5 мм, длина 10 (!) см (рис. 1). На рану кожи наложены узловые швы.

Удаленный паразит был помещен в раствор формалина и направлен на анализ в Институт паразитологии, откуда получено заключение: дирофиляриоз, вызванный *Dirofilaria repens*.



Рис. 1. Удаленная особь *Dirofilaria repens* — неполовозрелая самка.

Дирофиляриоз (*Dirofilariasis*, от лат. *diro, filum* — «злая нить») — заболевание, вызываемое паразитированием нематоды рода *Dirofilaria* в организме человека. Это гельминтоз, характеризующийся медленным развитием и длительным хроническим течением. Заражение человека происходит трансмиссивным путем через укусы кровососущих комаров, зараженных инвазионными личинками (микрофилярии). Источником заражения комаров обычно являются инвазированные домашние собаки, а также кошки, реже дикие животные. Человек является случайным, тупиковым хозяином червей *Dirofilaria*, поскольку самки не достигают в его организме половой зрелости. Как полагают, большинство личинок при попадании в организм человека гибнет. В подобных условиях человек не является источником инвазии, так как микрофилярии не отрождаются в кровь [2]. Период клинической инкубации зависит от реактивности организма и скорости роста паразита и составляет от одного месяца до нескольких лет. В подавляющем большинстве случаев обнаруживается единственная особь — неполовозрелая самка, поэтому микрофилярии у людей не описаны.

Другими симптомами заболевания могут быть головная боль, тошнота, слабость, повышенная температура, сильные боли в месте локализации гельминтов с иррадиацией по ходу нервных стволов [1–3]. Следует отметить, что пациентка в течение 2 лет (после поездки в Среднюю Азию) страдала головными болями в области виска с иррадиацией по ходу веточек тройничного нерва. Получала лечение по поводу невралгии тройничного нерва без положительной динамики. После удаления паразита



Рис. 2. Пациентка через 7 дней после удаления паразита, кожные швы сняты, ранка полностью адаптирована.

пациентка более не отмечала приступов головной боли с иррадиацией.

В последние годы отмечается рост дирофиляриоза. Если в СССР, а затем в России и странах СНГ за период 1956–1995 гг. инвазия *D. repens* была выявлена у 91 человека, то за 1996–2001 гг. только в России было выявлено 152 случая дирофиляриоза, главным образом у жителей эндемичных территорий южных регионов. Например, в Донецкой области за 2005–2013 гг. выявлено 56 случаев дирофиляриоза [4]. Однако отмечено расширение ареала и в северном направлении [5].

Динамика заживления раны у пациентки была положительной. Ранку и кожные швы обрабатывали раствором мирамистина 0,01 % и тетрациклиновой глазной мазью. Специфическое лечение у человека не назначают [2, 3]. Через 7 дней были сняты кожные швы, ранка адаптирована, рубчик нежный (рис. 2).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успешно пролеченный случай дирофиляриоза век свидетельствует о необходимости настороженности в плане паразитарной патологии. Используемые нами технические приемы во время операции (точечная коагуляция для обездвиживания и намотывание при извлечении) могут быть полезны для практических врачей.

Литература

1. Скрыбин К.И., Альтгаузен А.Я., Шульман Е.С. Первый случай обнаружения *Dirofilaria repens* у человека. Тропическая медицина и ветеринария. 1930; VIII (2): 9–11.
2. Майчук Ю.Ф. Паразитарные заболевания глаз. Москва: Медицина; 1988: 110–4.
3. Авдюхина Т.И., Постнова В.Ф., Абросимова Л.М. и др. Дирофиляриоз (*D. repens*) в Российской Федерации и некоторых странах СНГ: ситуация и тенденция ее изменения. Медицинская паразитология. 2003; 4: 44–8.
4. Сухина Л.А., Смирнова А.Ф., Голубов К.Э., Скородумова Н.Г., Котлубей Г.В. Особенности клиники и лечения офтальмодирофиляриоза у детей. В кн.: Материалы научной конференции офтальмологов «Невские горизонты — 2014». Санкт-Петербург; 2014: 128–31.
5. Бронштейн А.М., Супряга В.Г. Дирофиляриоз человека в Московском регионе. Медицинская паразитология. 2003; 4: 49–52.

Eyelid dirofilariasis: a clinical case

I.A. Filatova

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
filatova13@yandex.ru

The paper describes a clinical case of eyelid dirofilariasis and surgical removal of the parasite from soft tissues of the lower eyelid.

Keywords: dirofilaria, dirofilariasis, surgical treatment, pest excision, eyelids

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:70–2

References

1. *Skrjabin K.I., Altgauzen A.Ya., Shulman E.S.* First case of *Dirofilaria repens* finding in human. *Tropicheskaja meditsina I veterinarija*. 1930; VIII (2): 9–11 (in Russian).
2. *Majchuk Yu.F.* Parasitic eye diseases. Moscow: Meditsina; 1988: 110–4 (in Russian).
3. *Avdjukhina T.I., Postnova V.F., Abrosimova L.M. et al.* *Dirofilariosis (D.repens) in Russian Federation and some countries of the CIS: situation and tendencies of its changing.* *Meditinskaja parazitologija*. 2003; 4: 44–8 (in Russian).
4. *Sukhina L.F., Smirnova A.F., Golubov K.E., Skorodumova N.G., Kotlubej G.V.* Clinical and therapeutical features of ophthalmodirofilariosis in children. In: Proc. of ophthalmological conference «Nevskie gorizonty – 2014». S.-Petersburg; 2014: 128–31 (in Russian).
5. *Bronshtein A.M., Suprjaga V.G.* Human *Dirofilariosis* in Moscow region. *Meditinskaja parazitologija*. 2003; 4: 49–52 (in Russian).

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
filatova13@yandex.ru

Клиника и диагностика ранних проявлений кератоконуса

А.В. Григорян, С.Г. Торопыгин

ГБОУ ВПО «Тверская ГМА» Минздрава России

Проанализирована литература, посвященная вопросам этиологии, патогенеза и клинического течения кератоконуса. Описаны высокотехнологичные компьютеризированные системы, позволяющие выявлять заболевание на самых ранних стадиях и проводить дифференциальную диагностику с другими эктатическими болезнями, а также клиничко-лабораторные методы исследования, позволяющие, совместно с инструментальными, повысить эффективность обнаружения раннего кератоконуса.

Ключевые слова: кератоконус, кератотопография, объективная аберрометрия, шаймпфлюг-анализ, оптическая когерентная томография, конфокальная микроскопия, корнеальный гистерезис, кристаллографический анализ слезной жидкости.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:73–79

Определение, этиопатогенез и эпидемиология кератоконуса. Кератоконус представляет собой прогрессирующее невоспалительное двустороннее заболевание, характерными признаками которого являются истончение стромы роговицы в центральных или парацентральных отделах и протрузия вершины конуса. Роговица принимает коническую форму, развивается неправильный астигматизм [1].

Вопрос об этиологии кератоконуса остается открытым [2], хотя большинство исследователей [3–8] отводят главную роль в возникновении заболевания генетическому фактору. В основе патогенеза кератоконуса лежит преобладание процессов апоптоза (запрограммированной гибели) кератоцитов над их пролиферацией [9]. Дисбаланс между пролиферацией и гибелью клеток приводит к нарушению коллагенообразования. В результате снижается биомеханическая прочность роговицы, что приводит к ее растяжению и выпячиванию [10].

До недавнего времени кератоконус считался редким заболеванием с распространенностью от 25 до 50 случаев на 100 тыс. населения (1:4000–1:2000) [3]. В настоящее время частота выявления кератоконуса возросла до 1:600–1:400 в общей популяции. В основном это связано с улучшением качества диагностики конической роговицы на доклинических стадиях [11], хотя не исключен и истинный рост заболеваемости [12].

Краткие сведения о типичном течении кератоконуса. Первые проявления заболевания обычно возни-

кают в возрасте 10–16 лет, хотя встречается и более позднее начало кератоконуса [3, 13]. Заболевание медленно прогрессирует на протяжении 10–15 лет, при этом примерно в половине случаев процесс может остановиться на ранних стадиях; у 5–10 % больных наблюдается осложнение — острый кератоконус [14]. Вовлечение в патологический процесс второго глаза, как правило, происходит в течение двух лет [15].

Первыми субъективными проявлениями кератоконуса являются прогрессирующее снижение остроты зрения, монокулярное двоение и астенопические жалобы, обусловленные неправильным астигматизмом. По мере развития заболевания может появиться светобоязнь и зуд.

При проведении биомикроскопии патогномичным признаком является субэпителиальное пигментное кольцо Флейшера — отложение гемосидерина вокруг основания конуса. Этот симптом может появиться на разных этапах развития кератоконуса, включая I и II стадии заболевания [16, 17]. Он встречается более чем у половины больных (63–81 %) [18–21]. При прогрессировании конуса появляются полосы Фогта, описываемые как тонкие вертикальные линии растяжения стромы, исчезающие при легком надавливании на глаз. На поздних стадиях заболевания появляются стромальные рубцы, а также ложное изменение рисунка радужной оболочки, связанное с неправильным преломлением световых лучей конической роговицей [3, 15].

При исследовании глаза в проходящем свете наблюдается искажение красного рефлекса в нижней части зрачка, описанное как симптом «масляной капли». Дополнительным признаком далеко зашедшего и терминального кератоконуса является V-образное выпячивание нижнего века при взгляде книзу — симптом Мансона. Известен также и симптом Риззути — отражение яркого света от радужки в виде треугольника в ее наружной части [3].

Таким образом, описанные объективные симптомы характерны для развитых и поздних стадий кератоконуса, когда его диагностика не представляет трудностей. Коварство болезни заключается в том, что в ее начале роговица при осмотре на щелевой лампе не отличается от нормальной. Прогрессирующая же при кератоконусе миопия и астигматизм маскируют заболевание и могут привести к гиподиагностике. При отсутствии адекватного лечения кератоконус прогрессирует до поздних стадий, когда единственным видом помощи пациенту остается кератопластика [22].

Инструментальная диагностика ранних стадий кератоконуса. Обнаружение кератоконуса на ранней стадии — сложная задача, решение которой невозможно без дополнительных инструментальных методов исследования. В настоящее время для диагностики заболевания используется компьютерная топография роговицы, объективная aberрометрия, шаймпфлюг-анализ, оптическая когерентная томография и конфокальная микроскопия.

Компьютерная топография роговицы, или видеокератотопография, — метод, основанный на проецировании колец Платидо на роговицу. Кератотопограф фиксирует отражения колец, измеряет их ширину и расстояние между ними, после чего полученные данные используются для расчета кривизны передней поверхности роговицы. Измерение показателей осуществляется в 6–15 тыс. точек и охватывает 60 % поверхности роговицы в ее центре [23]. Данные обрабатываются компьютерной программой и выдаются в цифровом исчислении, а также в виде карт (паттернов) роговицы, где каждой кривизне соответствует определенный цвет.

Уже в начальной стадии кератоконуса определяются изменения колец Платидо: чем круче роговица, тем ближе располагаются друг к другу отражения колец. Ранним топографическим признаком заболевания является также парацентральное увеличение кривизны роговицы в нижне-височном квадранте. При кератоконусе (в отличие от астигматизма без конуса) наблюдается большая рефракция центральной зоны роговицы, разница в оптической силе центра роговицы в парных глазах и разница рефракции роговицы в противоположных точках одного меридиана [24]. Для кератоконуса I–II стадий характерен паттерн в виде «галстука-бабочки», или «песочных часов» с лепестками неравной величины и различной кривизны, или локальное укручение роговицы

ниже горизонтальной оси [21]. Напротив, для пеллюцидной краевой дегенерации ранним признаком является уплощение центральной зоны роговицы и увеличение радиуса ее кривизны в нижнем отделе, что проявляется типичной картиной в виде «клешни краба» [25, 26].

Кроме того, кератотопографические системы позволяют получить и комплексные количественные показатели — индексы кератоконуса, входящие в программу скрининга заболевания. В настоящее время наиболее часто используются индексы KISA%, а также индексы, рассчитанные по методам Smolek/Klyce и Klyce/Maeda. Для расчета KISA% используется величина роговичного астигматизма, данные кератометрии центра роговицы, индексы Рабиновича (I–S) и асимметрии наиболее крутых радиальных осей (SRAX). При клинически значимом заболевании индекс превышает 100 %, а его значения от 60 до 100 % оцениваются как подозрение на кератоконус [27].

Метод Smolek/Klyce позволяет рассчитать индекс степени тяжести кератоконуса (KSI), который возрастает в прямой линейной зависимости от степени прогрессирования заболевания. При субклиническом кератоконусе KSI находится в диапазоне от 0,15 до 0,29, а при клинически значимом заболевании составляет 0,3 и более [28]. По методу Klyce/Maeda на основании 13 кератотопографических показателей рассчитывается индекс кератоконуса (KCI). В зависимости от тяжести кератоконуса индекс возрастает от 1 до 95 %. При KCI 0 % паттерн кератоконуса отсутствует [29].

В настоящее время компьютерная видеокератотопография остается одним из широко применяемых диагностических инструментов, позволяющих обнаружить кератоконус на ранних стадиях, провести мониторинг заболевания. Однако данная методика не дает возможности исследовать периферию роговицы и ее заднюю поверхность, что обуславливает высокий риск гипер- или гиподиагностики болезни [21, 30, 31].

Aберрометрия выявляет оптические искажения (аберрации) в оптической системе глаза как низших (миопия, гиперметропия, астигматизм), так и высших порядков (кома, дисторсия, трейлол, сферические аберрации). В идеальной (гипотетической) оптической системе световые лучи не искажаются и, проходя через оптическую систему глаза, фокусируются на сетчатке в одной точке. Однако оптика глаза, являясь неидеальной, искажает световые лучи. Для выявления оптических аберраций луч света определенной длины волны проходит через преломляющие среды глаза и попадает на сетчатку. Затем, отражаясь от нее, возвращается обратно в aberрометр. Аппарат использует полученные данные для расчета рефракционных ошибок и волновых аберраций [32].

Результаты aberрометрии отображаются в виде диаграмм. Диаграмма оптической разности хода

лучей (диаграмма OPD) отображает оптические aberrации и степень коррекции погрешностей преломления в зоне диаметром 6 мм. Диаграмма волновых фронтов высшего порядка дает количественную оценку aberrаций, для чего используется метод разложения полинома Цернике. При построении диаграммы суммарного волнового фронта принимается в расчет разность aberrаций фронтов волн базового эмметропического глаза и глаза пациента [32].

При кератоконусе выявлена тенденция к повышению уровня суммарных aberrаций волнового фронта. Уже на ранних стадиях заболевания наблюдается рост aberrаций в основном высшего порядка, в частности положительной комы, которая описывается как полином Цернике Z (3:1) [20, 33–35]. Проведение aberрометрии помогает в дифференциальной диагностике кератоконуса с другими эктатическими заболеваниями. Так, при пеллюцидной краевой дегенерации, в отличие от кератоконуса, повышается количество сферических aberrаций и aberrаций типа «треfoil» [36].

Кератотопография позволяет оценить кривизну только передней поверхности роговицы, тогда как наиболее точной в диагностике кератоконуса является оценка данных, полученных с обеих поверхностей роговицы [37–39]. С появлением 3D оптических устройств, среди которых Pentacam и оптический когерентный томограф переднего сегмента глаза, стала возможной одновременная оценка обеих поверхностей и толщины роговицы.

Pentacam (ротационная шаймпфлюг-камера) использует принцип Шаймпфлюга для получения изображения переднего сегмента глаза (от вершины роговицы до заднего полюса хрусталика) с большой глубиной резкости. Основой прибора является вращающаяся вокруг оптической оси глаза шаймпфлюг-камера, позволяющая в течение одного сканирования (2 с) получить до 50 изображений. Снимки делаются под углом от 0 до 180° и охватывают всю роговицу от лимба до лимба. Возможные движения глаза фиксируются второй камерой, и автоматически осуществляется соответствующая коррекция [32, 40]. Программное обеспечение прибора анализирует изображение и производит расчет топографии и пахиметрии всей передней и задней поверхности роговицы. Результаты измерения отображаются в виде цветных карт, диаграмм, трехмерных изображений и индексов кератоконуса.

Карта пахиметрии позволяет оценить изменение толщины роговицы, в том числе локализации зоны ее минимальной толщины. В норме расстояние между вершиной роговицы и точкой с минимальной толщиной не превышает 0,9 мм, тогда как увеличение этого показателя может быть ранним признаком кератоконуса [41]. Изменение толщины роговицы оценивается с помощью двух показателей: пространственного профиля толщины роговицы (СТSP) и процентного увеличения толщины от центра к пери-

ферии (PTI). Данные двух профилей используются для расчета индекса пахиметрической прогрессии, значение которого в норме составляет 0,8–1,2. При наличии кератоконуса значение индекса превышает 1,2 [42].

Для диагностики субклинического кератоконуса было разработано программное обеспечение для Pentacam, названное расширенным скринингом эктазии Белина/Амброзио (Belin/Ambrósio Enhanced Ectasia Display — BAD). Программа использует данные передней и задней поверхности роговицы в зоне диаметром 8 мм для определения ее неровностей относительно стандартизированной теоретической сферической поверхности. При этом зона диаметром 4 мм вокруг точки с минимальной толщиной исключается из анализа, что повышает чувствительность теста. Авторы отмечают, что чувствительность и специфичность BAD при выявлении раннего кератоконуса составляет 98 % [43].

Принцип работы оптического когерентного томографа (ОКТ) переднего сегмента глаза основан на расчете задержки света от тканевых структур. В ОКТ используются когерентные световые волны длиной 1310 нм, что позволяет получить изображение поперечного среза переднего сегмента с высоким разрешением. Программное обеспечение томографа проводит качественную и количественную оценку переднего сегмента. Анализируется топография и пахиметрия всей передней и задней поверхности роговицы, а также глубины передней камеры и ее угла [44]. По данным ряда авторов, надежность оценки параметров топографии задней поверхности роговицы, пахиметрии и передней камеры выше у ОКТ переднего сегмента глаза, чем у Pentacam [45, 46]. У пациентов с кератоконусом выявляется истончение роговицы, углубление передней камеры и увеличение профиля угла передней камеры. В отличие от кератоконуса, при пеллюцидной краевой дегенерации наблюдается выраженная асимметрия угла передней камеры с увеличением его профиля в нижних квадрантах.

Конфокальная микроскопия позволяет проводить прижизненное исследование тканей роговицы на клеточном уровне с высокой разрешающей способностью. Метод основан на послойном сканировании роговицы при помощи источника света и регистрирующего датчика [47]. Разрешающая способность конфокальной микроскопии выше, чем у ОКТ, но локализация зоны исследования роговицы значительно ограничена, что не всегда позволяет проводить точную топическую диагностику [5]. Патогистологические изменения при кератоконусе затрагивают всю толщину роговицы, однако на начальных стадиях заболевания локализуются преимущественно в ее передних слоях [5, 48, 49].

Выявляется увеличение размеров поверхностных клеток эпителия роговицы, неравномерное утолщение и разрывы боуеновой мембраны. При

начальном кератоконусе отмечается повышение рефлективности передних слоев стромы, изменение ориентации кератоцитов, увеличение количества «активированных» кератоцитов [5, 47]. Имеются также данные и о вовлечении эндотелия роговицы в патологический процесс уже на ранних стадиях развития кератоконуса. Так, в исследовании А.Л. Семеновой [50] полиморфизм клеток эндотелия был обнаружен в 57,7 % случаев при начальном кератоконусе.

Оценка состояния биомеханических свойств роговицы *in vivo* стала возможной после внедрения в офтальмологическую практику в 2005 г. Ocular Response Analyzer (ORA) [51]. Принцип исследования заключается в том, что на роговицу воздействует дозируемый воздушный поток; при этом регистрируется аппланационное давление в момент сдавливания роговицы, когда она двигается кзади, и при ее возвращении в исходное положение. Полученные данные используются для определения вязкости и эластичности роговицы путем расчета корнеального гистерезиса (CH) и фактора резистентности роговицы (CRF).

CH высчитывается из разности двух показателей аппланационного давления и отображает способность роговицы к поглощению и рассеиванию энергии, благодаря ее вязко-эластическим свойствам. CRF вычисляется на основании CH и характеризует общее сопротивление роговицы. Результаты исследований зафиксировали значительное снижение данных показателей при кератоконусе [52, 53]. Однако на оценку биомеханических свойств роговицы с помощью ORA существенное влияние оказывает величина ВГД и толщина роговицы [54], что несколько снижает диагностические возможности метода. Кроме того, исследование проводится в центральной зоне роговицы диаметром приблизительно 3 мм, хотя начальные изменения при кератоконусе могут локализоваться и ближе к периферии [55]. Скрининговая программа прибора вычисляет также индекс кератоконуса, разделяя исследуемые глаза на 5 категорий: здоровые, с подозрением на кератоконус, с начальным, развитым и далеко зашедшим кератоконусом. Однако диагностическая специфичность данного метода недостаточно высока, что не позволяет использовать ORA как самостоятельную методику для выявления раннего кератоконуса [56, 57].

В качестве дополнительного метода диагностики кератоконуса используется кристаллографический анализ слезы. Показано, что при конусе в слезе наблюдается нарушение иммунного гомеостаза: происходит увеличение уровня иммуноглобулинов, некоторых компонентов комплемента, циркулирующих иммунных комплексов [58, 59], что проявляется в расширении периферического пояса кристаллизации. При ширине периферического пояса кристаллизации больше 1/7 радиуса кристаллограммы и переходной зоны между периферичес-

ким и центральным поясами подозревался ранний кератоконус. А.Л. Семенова [50] утверждает, что если сами по себе традиционные методы обследования позволяют диагностировать начальный кератоконус с вероятностью в 87,6 %, то в комплексе с исследованием слезной жидкости эффективность диагностики повышается до 93,3 %.

Таким образом, клинические признаки субклинического и раннего кератоконуса, выявляемые с помощью рутинных методов исследования, немногочисленны и в большинстве случаев косвенны. Они помогают лишь заподозрить наличие заболевания. Возможности ранней диагностики существенно расширяют инструментальные методы исследования. На сегодняшний день существует ряд высокотехнологичных компьютеризированных систем, позволяющих выявлять заболевание на самых ранних стадиях его развития и проводить дифференциальную диагностику с другими эктатическими болезнями. Кроме того, принимаются во внимание и клинко-лабораторные методы исследования, позволяющие, совместно с инструментальными, повысить эффективность обнаружения раннего кератоконуса.

Литература

1. Krachmer J.H., Feder R.S., Belin M.W. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28(4): 293–322.
2. Nielsen K., Hjortdal J., Pihlmann M., Corydon T.J. Update on the keratoconus genetics. *Acta. Ophthalmol.* 2013; 91 (2): 106–13.
3. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol.* 1998; 42(4): 297–319.
4. Czugała M., Karolak J.A., Nowak D.M. et al. Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus13q32 susceptibility locus. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20(4): 389–97.
5. Егорова Г.Б., Рогова А.А., Митичкина Т.С. Диагностическое значение конфокальной микроскопии при начальной эктазии роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2012; 126(6): 25–9.
6. Kirby D., Jackson A.P., Karbani G., Crow Y.J. Mental retardation, keratoconus, febrile seizures and sinoatrial block: a previously undescribed autosomal recessive disorder. *Clin. Genet.* 2005; 67(5): 448–9.
7. Bochart A., Berlau J., Koczan D., Seitz B., Thiessen H.J., Guthoff R. Gene expression in keratoconus Initial results using DNA microarrays. *Ophthalmologie.* 2003; 100(7): 545–9.
8. Karolak J.A., Kulinska K., Nowak D.M. et al. Sequence variants in COL4A1 and COL4A2 genes in Ecuadorian families with keratoconus. *Mol. Vis.* 2011; 17: 827–43.
9. Maesai M.S., Varley G.A., Krachmer J.H. Development of keratoconus after contact lens wear: Patient characteristics. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108(4): 534–8.
10. Meek K.M., Tuft S.J., Huang Y. et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46(6): 1948–56.
11. Joyaux J.C., Gallois A., Delcourt C., Colin J., Patel S. Comparison of corneal thickness and curvature in myopic and keratoconic eyes of patients from French Caribbean Isles and continental France. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(7): 529–33.
12. McMonnies C.W. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eve. Contact Lens.* 2007; 33(6): 265–71.
13. Tenkman L.R., Price M.O., Price F.W. Jr. Keratoconus onset after age 50. *J. Refract. Surg.* 2012; 26(6): 436–8.
14. Sharma N., Mannan R., Jhanji V. et al. Ultrasound biomicroscopy-guided assessment. *Ophthalmology.* 2011; 118(11): 2166–71.

15. Li X., Rabinowitz Y.S., Rasheed K., Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology*. 2004; 111(3): 440–6.
16. Семенова А.Л., Колесников М.Н. Современные методы диагностики кератоконуса. Новое в офтальмологии. 2005; 2: 43–8.
17. Каспаров А.А., Каспарова Е.А. Принципы эксимер-лазерного и хирургического лечения кератоконуса. *Рефракц. хир. и офтальмол.* 2002; 2(3): 21–4.
18. Mocan M.C., Yilmaz P.T., Irkeç M., Orhan M. The significance of Vogt's striae in keratoconus as evaluated by in vivo confocal microscopy. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2008; 36(4): 329–34.
19. Agrawal V.B. Characteristics of keratoconus patients at a tertiary eye center in India. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2011; 6(2): 87–91.
20. Позова А.Я. Разработка и обоснование комплексного подхода к ранней диагностике и мониторингу субклинической стадии кератоконуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2013.
21. Каспарова Е.А. Ранняя диагностика, лазерное и хирургическое лечение кератоконуса: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М.; 2001.
22. Colin J., Velou S. Current surgical options for keratoconus. *J. Cataract Refract Surg.* 2003; 29(2): 379–86.
23. Guarnieri F.A., Guarnieri J.C. Comparison of Placido-based, raster stereography, and slit-scan corneal topography systems. *J. Refract. Surg.* 2002; 18(2): 169–76.
24. Nesburn A.B., Bahri S., Salz J. et al. Keratoconus detected by videokeratography in candidate for photorefractive keratectomy. *J. Refract. Surg.* 1995; 11(3): 194–201.
25. Fuchihata M., Maeda N., Toda R., Koh S., Fujikado T., Nishida K. Characteristics of corneal topographic and pachymetric patterns in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2014; 58(2): 131–8.
26. Tang M., Shekhar R., Miranda D., Huang D. Characteristics of keratoconus and pellucid marginal degeneration in mean curvature maps. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140(36): 993–1001.
27. Rabinowitz Y.S., Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 1999; 25(10): 1327–35.
28. Smolek M.K., Klyce S.D. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38(11): 2290–9.
29. Maeda N., Klyce S.D., Smolek M.K., Thompson H.W. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35(6): 2749–57.
30. Rabinowitz Y.S. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J. Refract. Surg.* 1995; 11 (5): 371–79.
31. Sedghipour M.R., Sadigh A.L., Moilagh B.F. Revisiting corneal topography for the diagnosis of keratoconus: use of Rabinowitz's KISA% index. *Clin. Ophthalmol.* 2012; 6: 181–4.
32. Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Клиническая кернеотопография и aberrometry. М.: Наука; 2008.
33. Alió J.L., Shabayek M.H. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2006; 22 (6): 539–45.
34. Jafri B., Li X., Yang H., Rabinowitz Y.S. Higher order wavefront aberrations and topography in early and suspected keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2007; 23(8): 774–81.
35. Saad A., Gatineau D. Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53(6): 2978–92.
36. Oie Y., Maeda N., Kosaki R. et al. Characteristics of ocular higher-order aberrations in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008; 34(11): 1928–34.
37. Arbelaiz M.C., Versaci F., Vestri G., Barboni P., Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. *Ophthalmology*. 2012; 119(11): 2231–38.
38. Uçakhan Ö.Ö., Cetinkov V., Özkan M., Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37(6): 1116–24.
39. Miháltz K., Kovács I., Takács A., Nagy Z.Z. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. *Cornea*. 2009; 28(9): 976–80.
40. Shankar H., Taranath D., Santhirathelagan C.T., Pesudovs K. Anterior segment biometry with Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008; 34(1): 103–13.
41. Vejarano L.F. Obtaining essential performance with the Pentacam system for corneal surgery. *Highlights Ophthalmol.* 2010; 38(5): 16–22.
42. Ambrósio R.Jr., Caiado A.L., Guerra F.P. et al. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2011; 27 (10): 753–8.
43. Ambrósio R.Jr., Nogueira L.P., Caldas D.L. et al. Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK. *Int. Ophthalmol. Clin.* 2011; 51(2): 11–38.
44. Szalai E., Berta A., Hassan Z., Modis L. Jr. Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012; 38(3): 485–94.
45. Prospero Ponce C.M., Rocha K.M., Smith S.D., Krueger R.R. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. *J. Cataract Refract. Surg.* 2009; 35(6): 1055–62.
46. O'Donnell C., Hartwig A., Radhakrishnan H. Comparison of central corneal thickness and anterior chamber depth measured using Lens Star LS900, Pentacam, and Visante AS-OCT. *Cornea*. 2012; 31(9): 983–88.
47. Patel D.V., McGhee C.N. Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2007; 35(1): 71–88.
48. Ozgurhan E.B., Kara N., Yildirim A., Bozkurt E., Demirok A. Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 156(5): 885–93.
49. Hollingsworth J.G., Bonshek R.E., Efron N. Correlation of the appearance of the keratoconic cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy. *Cornea*. 2005; 24(4): 397–405.
50. Семенова А.Л. Клинико-лабораторная диагностика ранних стадий кератоконуса: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2009.
51. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J. Cataract Refract. Surg.* 2005; 31(1): 156–62.
52. Fontes B.M., Ambrósio Junior R., Jardim D., Velarde G.C., Nosé W. Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratoconus and healthy corneas. *Arg. Bras. Oftalmol.* 2010; 73(4): 333–7.
53. Shah S., Laiquzzaman M. Comparison of corneal biomechanics in pre and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyzer. *Cont. Lens Anterior Eye*. 2009; 32(3): 129–32.
54. Touboul D., Roberts C., Kerautret J. et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal pachymetry. *J. Cataract Refract. Surg.* 2008; 34(4): 616–22.
55. Touboul D., Bénard A., Mahmoud A.M., Gallois A., Colin J., Roberts C.J. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37(12): 2144–50.
56. Fontes B.M., Ambrósio R.Jr., Salomão M., Velarde G.O., Nosé W. Biomechanical and tomographic analysis of unilateral keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2010; 26(9): 677–81.
57. Schweitzer C., Roberts C.J., Mahmoud A.M., Colin J., Maurice-Tison S., Kerautret J. Screening of forme fruste keratoconus with the ocular response analyzer. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(5): 2403–10.
58. Adachi W., Mitsuishi Y., Terai K. et al. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. *Am. J. Ophthalmol.* 2002; 133(4): 557–9.
59. Горскова Е.Н., Тарасова Л.Н., Теплова С.Н., Севостьянов Е.Н. Результаты иммуногенетического типирования лимфоцитов больных кератоконусом. *Вестник офтальмологии*. 1998; 114(2): 50–2.

Clinical findings and diagnosis of early manifestations of keratoconus

A.V. Grigoryan, S.G. Toropygin

Tver State Medical Academy, 170100, Tver, Russian Federation
anaitgrig@mail.ru

The paper reviews the literature focused on the etiology, pathogenesis and clinical features of keratoconus. We describe high-tech computerized systems intended to detect the disease in its earliest stages and enable a differential diagnosis with other ectatic conditions, as well as clinical and laboratory techniques which are combined with instrumental means to increase the efficiency of early detection of keratoconus.

Keywords: keratoconus, keratotopography, corneal aberrometry, Scheimpflug imaging, Optical coherence tomography, confocal microscopy, corneal hysteresis, Ocular Response Analyzer, crystallography of the lacrimal fluid.

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:73–79

References

1. Krachmer J.H., Feder R.S., Belin M.W. Keratoconus and related noninflammatory corneal thinning disorders. *Surv. Ophthalmol.* 1984; 28(4): 293–322.
2. Nielsen K., Hjortdal J., Pihlmann M., Corydon T.J. Update on the keratoconus genetics. *Acta. Ophthalmol.* 2013; 91 (2): 106–13.
3. Rabinowitz Y.S. Keratoconus. *Surv. Ophthalmol.* 1998; 42(4): 297–319.
4. Czugala M., Karolak J.A., Nowak D.M. et al. Novel mutation and three other sequence variants segregating with phenotype at keratoconus13q32 susceptibility locus. *Eur. J. Hum. Genet.* 2012; 20(4): 389–97.
5. Egorova G.B., Rogova Ala, Mitichkina T.S. Diagnostic value of confocal microscopy in primary corneal ectasia. *Vestnik Ophthalmol.* 2012; 126 (6): 25–9. (In Russian).
6. Kirby D., Jackson A.P., Karbani G., Crow Y.J. Mental retardation, keratoconus, febrile seizures and sinoatrial block: a previously undescribed autosomal recessive disorder. *Clin. Genet.* 2005; 67(5): 448–9.
7. Bochert A., Berlau J., Koczan D., Seitz B., Thiessen H.J., Guthoff R. Gene expression in keratoconus Initial results using DNA microarrays. *Ophthalmology.* 2003; 100(7): 545–9.
8. Karolak J.A., Kulinska K., Nowak D.M. et al. Sequence variants in COL4A1 and COL4A2 genes in Ecuadorian families with keratoconus. *Mol. Vis.* 2011; 17: 827–43.
9. Macsai M.S., Varley G.A., Krachmer J.H. Development of keratoconus after contact lens wear: Patient characteristics. *Arch. Ophthalmol.* 1990; 108(4): 534–8.
10. Meek K.M., Tuft S.J., Huang Y. et al. Changes in collagen orientation and distribution in keratoconus corneas. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46(6): 1948–56.
11. Joyaux J.C., Gallois A., Touboul D., Delcourt C., Colin J., Patel S. Comparison of corneal thickness and curvature in myopic and keratoconic eyes of patients from French Caribbean Isles and continental France. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(7): 529–33.
12. McMonnies C.W. Abnormal rubbing and keratectasia. *Eve. Contact Lens.* 2007; 33(6): 265–71.
13. Tenkman L.R., Price M.O., Price F.W. Jr. Keratoconus onset after age 50. *J. Refract. Surg.* 2012; 26(6): 436–8.
14. Sharma N., Mannan R., Jhanji V. et al. Ultrasound biomicroscopy-guided assessment. *Ophthalmology.* 2011; 118(11): 2166–71.
15. Li X., Rabinowitz Y.S., Rasheed K., Yang H. Longitudinal study of the normal eyes in unilateral keratoconus patients. *Ophthalmology.* 2004; 111(3): 440–6.
16. Semenova A.L., Koledintsev M.N. Modern diagnostic methods of keratoconus. *Novoe v oftal'mologii.* 2005; 2: 43–8. (In Russian).
17. Kasparov A.A., Kasparova E.A. Principles of excimer laser and surgical treatment of keratoconus. *Refraktsionnaja Khirurgija i oftal'mologija.* 2002; 2(3): 21–4. (In Russian).
18. Mocan M.C., Yilmaz P.T., Irkeç M., Orhan M. The significance of Vogt's striae in keratoconus as evaluated by in vivo confocal microscopy. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2008; 36(4): 329–34.
19. Agrawal V.B. Characteristics of keratoconus patients at a tertiary eye center in India. *J. Ophthalmic. Vis. Res.* 2011; 6(2): 87–91.
20. Rogova A.Ya. Development and substantiation of an integrated approach to the early diagnosis and monitoring of subclinical keratoconus. *Dr. med. sci. diss. Moscow;* 2013. (In Russian).
21. Kasparova E.A. Early diagnosis, laser and surgical treatment of keratoconus. *Dr. med. sci. diss. Moscow;* 2001. (In Russian).
22. Colin J., Velou S. Current surgical options for keratoconus. *J. Cataract Refract Surg.* 2003; 29(2): 379–86.
23. Guarnieri F.A., Guarnieri J.C. Comparison of Placido-based, raster stereography, and slit-scan corneal topography systems. *J. Refract. Surg.* 2002; 18(2): 169–76.
24. Nesburn A.B., Bahri S., Salz J. et al. Keratoconus detected by videokeratography in candidate for photorefractive keratectomy. *J. Refract. Surg.* 1995; 11(3): 194–201.
25. Fuchihata M., Maeda N., Toda R., Koh S., Fujikado T., Nishida K. Characteristics of corneal topographic and pachymetric patterns in patients with pellucid marginal corneal degeneration. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2014; 58(2): 131–8.
26. Tang M., Shekhar R., Miranda D., Huang D. Characteristics of keratoconus and pellucid marginal degeneration in mean curvature maps. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 140(36): 993–1001.
27. Rabinowitz Y.S., Rasheed K. KISA% index: a quantitative videokeratography algorithm embodying minimal topographic criteria for diagnosing keratoconus. *J. Cataract Refract. Surg.* 1999; 25(10): 1327–35.
28. Smolek M.K., Klyce S.D. Current keratoconus detection methods compared with a neural network approach. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 74(11): 2290–9.
29. Maeda N., Klyce S.D., Smolek M.K., Thompson H.W. Automated keratoconus screening with corneal topography analysis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35(6): 2749–57.
30. Rabinowitz Y.S. Videokeratographic indices to aid in screening for keratoconus. *J. Refract. Surg.* 1995; 11 (5): 371–79.
31. Sedghipour M.R., Sadigh A.L., Motlagh B.F. Revisiting corneal topography for the diagnosis of keratoconus: use of Rabinowitz's KISA% index. *Clin. Ophthalmol.* 2012; 6: 181–4.
32. Balashevich L.I., Kachanov A.V. Clinical kerneotopography and aberrometry. *Moscow: Nauka;* 2008. (In Russian).

33. Alió J.L., Shabayek M.H. Corneal higher order aberrations: a method to grade keratoconus J. Refract. Surg. 2006; 22 (6): 539–45.
34. Jafri B., Li X., Yang H., Rabinowitz Y.S. Higher order wavefront aberrations and topography in early and suspected keratoconus. J. Refract. Surg. 2007; 23(8): 774–81.
35. Saad A., Gatineau D. Evaluation of total and corneal wavefront high order aberrations for the detection of forme fruste keratoconus. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2012; 53(6): 2978–92.
36. Oie Y., Maeda N., Kosaki R., et al. Characteristics of ocular higher-order aberrations in patients with pellucid marginal corneal degeneration. J. Cataract Refract. Surg. 2008; 34(11): 1928–34.
37. Arbelaez M.C., Versaci F., Vestri G., Barboni P., Savini G. Use of a support vector machine for keratoconus and subclinical keratoconus detection by topographic and tomographic data. Ophthalmology. 2012; 119(11): 2231–38.
38. Uçakhan Ö.Ö., Cetinkov V., Özkan M., Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. J. Cataract Refract. Surg. 2011; 37(6): 1116–24.
39. Miháitz K., Kovács I., Takács A., Nagy Z.Z. Evaluation of keratometric, pachymetric, and elevation parameters of keratoconic corneas with pentacam. Cornea. 2009; 28(9): 976–80.
40. Shankar H., Taranath D., Santhirathelagan C.T., Pesudovs K. Anterior segment biometry with Pentacam: comprehensive assessment of repeatability of automated measurements. J. Cataract Refract. Surg. 2008; 34(1): 103–13.
41. Vejarano L.F. Obtaining essential performance with the Pentacam system for corneal surgery. Highlights Ophthalmol. 2010; 38(5): 16–22.
42. Ambrósio R.Jr., Caiado A.L., Guerra F.P. et al. Novel pachymetric parameters based on corneal tomography for diagnosing keratoconus. J. Refract. Surg. 2011; 27 (10): 753–58.
43. Ambrósio R.Jr., Nogueira L.P., Caldas D.L. et al. Evaluation of corneal shape and biomechanics before LASIK. Int. Ophthalmol. Clin. 2011; 51(2): 11–38.
44. Szalai E., Berta A., Hassan Z., Modis L. Jr. Reliability and repeatability of swept-source Fourier-domain optical coherence tomography and Scheimpflug imaging in keratoconus. J. Cataract Refract. Surg. 2012; 38(3): 485–94.
45. Prospero Ponce C.M., Rocha K.M., Smith S.D., Krueger R.R. Central and peripheral corneal thickness measured with optical coherence tomography, Scheimpflug imaging, and ultrasound pachymetry in normal, keratoconus-suspect, and post-laser in situ keratomileusis eyes. J. Cataract Refract. Surg. 2009; 35(6): 1055–62.
46. O'Donnell C., Hartwig A., Radhakrishnan H. Comparison of central corneal thickness and anterior chamber depth measured using Lens Star LS900, Pentacam, and Visante AS-OCT. Cornea. 2012; 31(9): 983–88.
47. Patel D.V., McGhee C.N. Contemporary in vivo confocal microscopy of the living human cornea using white light and laser scanning techniques: a major review. Clin. Experiment. Ophthalmol. 2007; 35(1): 71–88.
48. Ozgurhan E.B., Kara N., Yildirim A., Bozkurt E., Demirok A. Evaluation of corneal microstructure in keratoconus: a confocal microscopy study. Am. J. Ophthalmol. 2013; 156(5): 885–93.
49. Hollingsworth J.G., Bonshek R.E., Efron N. Correlation of the appearance of the keratoconic cornea in vivo by confocal microscopy and in vitro by light microscopy. Cornea. 2005; 24(4): 397–405.
50. Semenova A.L. Clinical and laboratory diagnosis of early stages of keratoconus. Dr. med. sci. diss. Moscow; 2009. (In Russian).
51. Luce D.A. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. J. Cataract Refract. Surg. 2005; 31(1): 156–62.
52. Fontes B.M., Ambrósio Junior R., Jardim D., Velarde G.C., Nosé W. Ability of corneal biomechanical metrics and anterior segment data in the differentiation of keratoconus and healthy corneas. Arg. Bras. Oftalmol. 2010; 73(4): 333–7.
53. Shah S., Laiquzzaman M. Comparison of corneal biomechanics in pre and post-refractive surgery and keratoconic eyes by Ocular Response Analyzer. Cont. Lens Anterior Eye. 2009; 32(3): 129–32.
54. Touboul D., Roberts C., Kerautret J. et al. Correlations between corneal hysteresis, intraocular pressure, and corneal pachymetry. J. Cataract Refract. Surg. 2008; 34(4): 616–22.
55. Touboul D., Bénard A., Mahmoud A.M., Gallois A., Colin J., Roberts C.J. Early biomechanical keratoconus pattern measured with an ocular response analyzer: curve analysis. J. Cataract Refract. Surg. 2011; 37(12): 2144–50.
56. Fontes B.M., Ambrósio R.Jr., Salomão M., Velarde G.O., Nosé W. Biomechanical and tomographic analysis of unilateral keratoconus. J. Refract. Surg. 2010; 26(9): 677–81.
57. Schweitzer C., Roberts C.J., Mahmoud A.M., Colin J., Maurice-Tison S., Kerautret J. Screening of forme frusta keratoconus with the ocular response analyzer. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51(5): 2403–10.
58. Adachi W., Mitsuishi Y., Terai K. et al. The association of HLA with young-onset keratoconus in Japan. Am. J. Ophthalmol. 2002; 133(4): 557–9.
59. Gorskova E.N., Tarasova L.N., Teplova S.N., Sevost'ianov E.N. Results of immunogenetic typing of lymphocytes of patients with keratoconus. Vestnik Oftal'mologii. 1998; 114(2): 50–2 (In Russian)..

Адрес для корреспонденции: 170100 Тверская область, г. Тверь, ул. Советская, д. 4; ГБОУ ВПО Тверская ГМА Минздрава России
E-mail: anaitgrig@mail.ru

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

Интерферон альфа-2b + дифенгидрамин
капли глазные

**ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ**

- лечение герпетических поражений глаз и аденовирусных инфекций глаз
- лечение синдрома сухого глаза
- лечение и профилактика осложнений после эксимерлазерной рефракционной хирургии роговицы
- профилактика герпетической инфекции при кератопластике
- содержит интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный и противоаллергический компонент



Рег. уд. Р N 002902/01

Реклама



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firm.ru

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата
Офталмоферон® утверждена Минздравсоцразвития РФ (Р N 002902/01-240212)

Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полным текстом инструкции по медицинскому применению.



Отпуск без рецепта
Информация для специалистов

Патофизиология амблиопии: латеральное коленчатое тело и зрительная кора

В.В. Нероев, М.В. Зуева, Н.М. Маглакелидзе

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Амблиопия характеризуется нарушением зрительных функций вследствие аномального зрительного опыта в постнатальном периоде жизни ребенка. Большинство исследователей сходятся во мнении, что амблиопия является преимущественно постретиальной патологией. В обзоре представлен анализ результатов классических исследований и недавних работ, посвященных анатомо-функциональным изменениям в латеральном коленчатом теле (ЛКТ), стриарной и экстрастриарной коре головного мозга, а также возможных патофизиологических механизмов амблиопии разных видов. Для нормального формирования зрительной системы требуется адекватная стимуляция мозга на протяжении определенного периода после рождения ребенка. На нейронах зрительной коры крыс показано, что их электрическая активность может значительно возрастать или уменьшаться в зависимости от раннего сенсорного опыта животного. Гистологические исследования ЛКТ пациентов с амблиопией обнаружили преимущественное уменьшение размера клеток парвоцеллюлярной системы по сравнению с магноцеллюлярной системой, причем в большей степени заинтересованы перекрещенные волокна, что свидетельствует о структурной альтерации афферентного зрительного пути. Многочисленные психофизические и электрофизиологические исследования, а также применение новых технологий нейровизуализации показали, что при амблиопии нарушается процесс обработки зрительной информации в зоне VI (первичная зрительная кора), а также в дорзальной и вентральной экстрастриарных областях коры головного мозга. Дискутируется степень участия в патологическом процессе при амблиопии нейронов ЛКТ. Механизмы, лежащие в основе зависимой от зрительного опыта пластичности и ремоделирования (уточнения) кортикальных схем синаптических контактов, еще не полностью поняты и требуют глубокого изучения.

Ключевые слова: патофизиология амблиопии; критические периоды в развитии зрительной системы; зрительная кора головного мозга; парво- и магноцеллюлярная системы; латеральное коленчатое тело; нейрофизиология, нейровизуализация.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:81–89

Амблиопию можно охарактеризовать как заболевание зрительной системы, связанное с нарушением процесса ее постнатального развития, характеризующееся односторонней или двусторонней зрительной недостаточностью, степень которой не соответствует пропорции видимых структурных аномалий органа зрения. Амблиопия является следствием адаптации нейронов зрительной системы к аномальному сенсорному опыту в детстве.

Степень вовлечения сетчатки в патогенез амблиопии дискутируется уже на протяжении многих лет. Однако большинство исследователей уже в ранних работах обращали внимание на то, что

амблиопия является преимущественно постретиальной патологией [1, 2]. Свидетельства в пользу этого мнения получены в морфологических исследованиях животных с сенсорной депривацией, а также в электрофизиологических исследованиях.

Ставшие классическими исследования на кошках D. Hubel и T. Wiesel показали, что у котят, лишенных нормального зрительного опыта во время критического периода развития в начале их жизни, нейрональные схемы синаптических контактов в зрительной коре головного мозга необратимо изменяются [3–5]. У новорожденных котят закрывали один глаз зашиванием век, через 6 мес. глаз

открывали и проводили электрофизиологические исследования, которые обнаружили в зрительной коре резко сниженное количество нейронов, реагирующих на свет при стимуляции ранее депривированного глаза, и, наоборот, аномально высокое их количество при стимуляции парного глаза. Макроскопические исследования зрительной коры свидетельствовали также, что для открытого глаза образовывались большие, чем в норме, глазные доминантные колонки, а для закрытого глаза они были сужены. При этом было показано, что если веки глаза взрослой кошки зашить на год, ответы клеток в зрительной коре остаются полностью идентичными ответам корковых нейронов у нормального животного.

Аналогичные данные получены у приматов, выращивающихся в темноте с момента рождения, хотя критический период для обнаружения эффектов сенсорной депривации у них был более длительным [5, 6]. При возвращении животных в нормальную среду обитания после периода полной темноты они испытывали трудности в различении даже самых простых форм. Требовались недели и даже месяцы, чтобы научиться отличать круг от квадрата, чему нормальная обезьяна обучается в течение нескольких дней. У обезьян, подвергнутых сенсорной депривации, почти полностью терялось предметное зрение. Однако регистрация электрической активности ганглиозных клеток сетчатки депривированного глаза и нейронов латерального колленчатого тела (ЛКТ), получающих от нее проекции, показала, что рецептивные поля этих клеток нормальны и вполне функциональны. Только в первичной зрительной коре, получающей проекции от депривированного глаза, практически отсутствовала электрическая активность. В других работах по зрительной депривации было обнаружено уменьшение количества и размера нейронов в слоях ЛКТ, принимающих проекции от амблиопического глаза [7–9]. Гистологическое исследование ЛКТ пациента с анизометропической амблиопией обнаружило преимущественное уменьшение размера клеток парвоцеллюлярной системы (их «сморщивание»), причем в большей степени были заинтересованы перекрещенные волокна, на основании чего сделано заключение о структурной альтерации афферентного зрительного пути у пациентов с амблиопией [10].

Сенсорная депривация нарушает нормальные процессы взаимодействия клеток, необходимые для формирования глазодоминантных колонок. В результате зрительная кора, получающая проекции от глаза, лишенного адекватной (предметной) зрительной информации, не только не ремоделирует свою нейронную сеть, схема которой зависит от зрительного опыта, но теряет многие уже сформированные при рождении связи с постсинаптическими корковыми нейронами. Это ведет к сужению площади дендритного ветвления нейронов ЛКТ нефункционирующего глаза и обратному развитию глазодоминантных

колонок в зрительной коре. Напротив, площадь ветвления дендритов нейронов ЛКТ, соответствующих проекциям фиксирующего глаза, значительно расширяется, занимая территорию, оставленную дендритами, лишенными зрительного стимула. Учитывая, однако, что функциональные свойства рецептивных полей этих нейронов остаются сохраненными, маловероятно, что амблиопию можно объяснить нарушением структуры ЛКТ. В экспериментах с билатеральным зашиванием век было установлено, что нормальное развитие связей в зрительной коре зависит не от абсолютной активности нейрональных путей от обоих глаз, а скорее от соперничества между относительными активностями этих путей [3, 11]. С другой стороны, при экстраклеточной регистрации активности нейронов в моделях страбизмической, рефракционной и депривационной амблиопии было показано отсутствие значительных функциональных изменений не только в сетчатке, но и в ЛКТ [12–15].

Как и для других физиологических процессов, для которых существует критический период развития, сенсорная депривация не оказывает влияния на взрослых животных, и, наоборот, во время самой чувствительной части критического периода лишение зрительного опыта всего за одну неделю может вызвать катастрофические последствия для зрения животного в течение всей последующей его жизни.

Понятие «критический период» широко используется в литературе, посвященной морфофункциональным изменениям при амблиопии. Если использовать более точную терминологию, в постнатальном развитии мозга ребенка различают собственно критические и сенситивные периоды. Критический период характеризуется наиболее высокой чувствительностью к воздействиям факторов внешней среды. В этот период времени условием дальнейшего нормального развития нервной ткани являются воздействия определенного типа, к которым относится совокупность факторов, организуемых полноценную для нормального роста и дифференцировки нейронов биохимическую среду. Изменения, происходящие в критический период, носят необратимый характер.

Сенситивный период является периодом повышенной пластичности, во время которого структура и функция модифицируются, совершенствуются в соответствии с изменяющимися внешними условиями. Критический период образно называют «теперь или никогда», а сенситивный — «можно и в иное время, но лучше теперь» [16]. Критические и сенситивные периоды в онтогенезе центральной нервной системы (ЦНС), включая зрительный анализатор, соотносят с созреванием структур и процессов двух типов. Первый период включает предопределенный генетически рост и дифференцировку нейронов, а также формирование первичной схемы их соединений. Второй период характеризуют рациональные изменения (уточнение схемы синаптических контактов),

индуцированные адекватно вызванной функциональной активностью, так называемые «организующие действия обогащенной среды» [цит. по 16].

В постнатальном развитии мозга период бурной дифференцировки нервных клеток, бурного ветвления их отростков и образования множества синаптических контактов сменяется периодом резкого сокращения количества избыточных нейронов и неэффективных синаптических соединений, что повышает специфичность нервной ткани. В затылочной коре плотность синапсов возрастает между 7-м и 24-м месяцами жизни (наиболее резко — в 9–15 мес.), что сопровождается изменением формы зрительных вызванных корковых потенциалов (ЗВКП) на реверсирующий паттерн [17, 18]. В возрасте двух лет плотность синапсов в затылочной коре снижается, и происходит утончение структуры нейронных сетей зрительной коры.

Паттерн созревания мозга оценивают также по спектральной плотности спонтанной мозговой активности (электроэнцефалограммы, ЭЭГ), динамика которой отражает развитие объема зрительного внимания. Высокочастотные ритмы в ЭЭГ возникают только в конце периода бурного развития избыточных синапсов в зрительной коре и наиболее четко проявляются у детей в возрасте 2–2,5 лет, то есть уже после ремоделирования и утончения нейронных сетей в мозге, а также у взрослых [19]. С другой стороны, определение коррелированной активности нейронных ритмов в различных областях мозга, то есть степени их когерентности, позволяет количественно оценивать функциональные связи между симметричными областями коры в обоих полушариях [20]. В затылочных областях полушарий мозга прогрессивное возрастание межполушарной когерентности длится до достижения пятилетнего возраста. Этот феномен связан с процессом градуальной миелинизации задних волокон мозолистого тела, максимум которой наблюдается в период от 3 до 6 мес. жизни [21] и продолжается вплоть до раннего взрослого возраста [17].

Механизмы, лежащие в основе зависимой от зрительного опыта пластичности и ремоделирования (утончения) центральных кортикальных схем синаптических контактов, еще не полностью поняты. На нейронах зрительной коры крыс *in vivo* было показано, что амплитуды миниатюрных постсинаптических токов могут значительно возрастать или уменьшаться в зависимости от сенсорного опыта животного в процессе его постнатального развития [22]. Таким образом, для формирования нормальной зрительной функции требуется стимуляция системы специфическими раздражителями на протяжении определенного периода после рождения. После прохождения критического периода зрительная система становится невосприимчивой к отсутствию специфического раздражителя. У котят период высокой чувствительности мозга к лишению его адекватной

световой стимуляции (сенсорная депривация) начинается после 4–5 нед после рождения и длится до 6–8 нед. У низших обезьян этот период значительно дольше: начинается через 1–2 мес. после рождения и продолжается до 1,5–2 лет. Критический период в постнатальном развитии зрительной системы человека определен на основании анализа результатов удаления врожденных катаракт, выполненного в разном возрасте. Он колеблется в довольно широких пределах и может составлять от рождения до 6–12 лет и более. В частности, формирование предметного зрения занимает интервал до 15 лет. Не исключено, что продолжительность критического периода может изменяться в зависимости от этиологии амблиопии (от вида сенсорной депривации).

В зрительной системе действуют два основных параллельно функционирующих канала передачи информации, различающиеся по морфологии, физиологии и центральному проецированию. Первый путь сформирован мелкоклеточными нейронами с тонкими, медленно проводящими импульсы парвоцеллюлярными волокнами (парво- или Р-путь). Он проводит информацию, обеспечивающую высокое пространственное разрешение, различение цвета, размеров, ответствен за форменное зрение, высококачественное стереоскопическое зрение и распознавание объектов [23]. Исследователи едины во мнении, что функция Р-пути при амблиопии существенно снижена [24]. Вторым путем образуют крупноклеточные нейроны с волокнами большого диаметра — магноцеллюлярный (магно- или М-путь), играющий роль в восприятии движения и мелькания в области высоких темпоральных частот [23]. Во многих работах сообщается о нормальном функционировании магносистемы при амблиопии. Например, с помощью метода картирования паттерн-реверсивных ЗВКП обнаружены значительные различия между амблиопичным глазом у больных с анизометропической амблиопией и неведущим глазом здоровых лиц только при стимуляции парво-, но не магносистемы [25], что позволило сделать вывод о селективной заинтересованности парвоцеллюлярного пути при анизометропической амблиопии.

Магноцеллюлярный и парвоцеллюлярный пути наиболее четко различимы на уровне релейных нейронов ЛКТ, где они проходят через разные слои (мелкоклеточные и крупноклеточные) и образуют, соответственно, два тракта (парво- и маготракты). Однако анализ зрительной информации не завершается в полях зрительной коры. От поля 17 начинаются пути, в которых производится дальнейшая обработка зрительных сигналов. Один путь, идущий в дорзальном направлении к полям теменной ассоциативной коры, участвует в формировании пространственного зрения, другой — вентральный путь — участвует в формировании предметного зрения. На уровне коры Р-клетки дают связи преимущественно в височную кору (вентральный тракт), а М-клетки — в теменную

(дорзальный тракт) [цит. по 26]. Гипотеза двух потоков (дорзального и вентрального) является общепринятой моделью обработки зрительной информации. Считается, что дорзальный путь (путь «где»), включающий также область медиальной височной коры и медиальную верхнюю височную область, обрабатывает информацию о пространственной локализации зрительного объекта. Вентральный путь (путь «что») включает область V4 и нижневисочную долю и связан с обработкой информации по идентификации и распознаванию объекта наблюдения. Эти потоки выполняют параллельный анализ зрительной информации, однако доказано существование и перекрестных связей, некоторые из которых являются тормозными. Таким образом, парво- и магносистемы не являются полностью независимыми. Р-тракт в коре разделяется на 2 пути (чисто цветовой канал и канал восприятия формы, связанной с цветом), которые доходят в коре до зоны V4 [цит. по 26].

Психофизические исследования свидетельствуют, что при амблиопии нарушен процесс обработки зрительной информации в обеих (дорзальной и вентральной) экстрастриарных областях коры головного мозга [27, 28]. В частности, сообщалось, что при амблиопии дисфункция зон, получающих информацию от V1 (в том числе V3a-зоны медиальной височной коры), является причиной глобального дефицита чувствительности к движению [29, 30].

Наиболее ярким признаком амблиопии является снижение остроты зрения, но функциональные нарушения включают также многие другие признаки, например ослабление контрастной чувствительности и стереоскопического зрения. Н. Eggers и С. Blackmore [31] на кошках с анизометропической амблиопией показали, что нейроны в коре, связанные с амблиопичным глазом, несмотря на сниженную контрастную чувствительность, имеют нормальную чувствительность к пространственным частотам. R. Hess [32] обратил внимание на неоднозначность изменений порогов пространственной контрастной чувствительности при дисбинокулярной амблиопии. В одних случаях снижение чувствительности выявлялось только для высоких пространственных частот, а в других — для всех пространственных частот, в том числе и низких. Снижение контрастной и пространственно-контрастной чувствительности при восприятии цветowych и ахроматических стимулов объясняется дисфункцией корковых центров.

Р.А. Ибатулин [33] также указывал на изменение функции яркостного, цветового и контрастного каналов зрительной системы. Для анизометропической амблиопии средней степени в его исследовании было характерным нарушение контрастной чувствительности на средние и высокие пространственные частоты, при рефракционной амблиопии средней и высокой степени — на средние пространственные частоты, а при дисбинокулярной амблиопии слабой степени — на высокие пространственные частоты.

Снижение яркостной и контрастной чувствительности парного глаза при дисбинокулярной амблиопии, а также асимметрию латентности и амплитуды позитивного компонента ЗВКП автор объясняет нарушением межнейронных взаимодействий на уровне ЛКТ и зрительной коры.

В некоторых случаях страбизмической амблиопии, но не анизометропической, регистрируются супернормальные ЗВКП на вспышку при высоких темпоральных частотах [34].

В процессе лечения амблиопии с помощью контралатеральной монокулярной окклюзии улучшаются параметры (амплитуда и латентность) компонента P100 паттерн-реверсивных ЗВКП [35]. Характерно, что в паттерн ЗВКП при стимуляции амблиопичных глаз, на фоне удлинения пиковой латентности первого позитивного пика (P1 или P100), латентность второго позитивного пика может быть короче, чем в норме. Как полагают, этот факт отражает селективное ослабление генераторов ЗВКП, специфически чувствительных к контрасту [36].

Мультифокальные ЗВКП в амблиопичных глазах при анизометропической амблиопии снижены в большей степени в фовеа, чем парафовеально, и в темпоральных участках поля зрения более значительно, чем в назальных [37].

Н.В. Хватова [38], используя психофизический метод исследования топографии цветовой чувствительности, также обнаружила при анизометропической амблиопии высокой степени грубые изменения в зоне 2°, в то время как при дисбинокулярной амблиопии высокой, но не средней степени, изменения чувствительности локализованы преимущественно парацентрально (в зоне 7°).

В большинстве случаев при амблиопии наиболее значительно снижена контрастная чувствительность на высокие пространственные частоты [32], что связано с преимущественной заинтересованностью стриарной коры [39], со снижением пропорции нейронов, получающих в зоне V1 бинокулярную информацию, с сокращением количества нейронов V1, управляемых амблиопичным глазом, и с усилением бинокулярной супрессии (феномен бинокулярного подавления) [3, 40–42]. Использование дихоптических ЗВКП показывает, что супрессия происходит в зоне V1 [43].

Влияние искусственного косоглазия на структуру и функцию зрительной системы у кошки и обезьяны изучается нейрофизиологами уже на протяжении более 40 лет. Однако до настоящего времени значительное внимание продолжает уделяться исследованиям альтераций нейронных сетей, вызывающих мощное межокулярное подавление у людей, страдающих косоглазием и амблиопией тяжелой степени, которая нередко ассоциируется со сходящимся косоглазием.

Зрительные нарушения, возникающие в ранний период развития ребенка, кардинально влияют на

то, как нейроны в первичной зрительной коре будут интегрировать бинокулярные входы. Моделирование подобных нарушений сегодня считается хрестоматийным и широко используется для исследований синаптической основы долговременных изменений функции коры головного мозга, поскольку первичная зрительная кора является участком бинокулярной конвергенции [цит. по 44]. Однако альтерации, лежащие в основе изменения схемы синаптических контактов вследствие ранних зрительных нарушений, по-прежнему остаются недостаточно понятными. Нельзя исключить, что механизмы развития амблиопии разной этиологии различны. Особенностью морфофункциональных изменений при экспериментальной страбизмической амблиопии является выявленное в электрофизиологических исследованиях сохранение функционально нормальных рецептивных полей нейронов первичной зрительной коры, но практическое отсутствие в ней бинокулярных клеток.

В норме клеточные слои в зрительной коре получают бинокулярные проекции от соответствующих участков поля зрения, но при амблиопии в первичную зрительную кору поступают преимущественно монокулярные проекции от неамблиопичного глаза. Бинокулярно функциональную активность зрительной коры можно оценить специализированной техникой регистрации ЗВКП, называемой «техникой бинокулярных биений» (binocular beat technique) [45]. В этой методике стимул состоит из двух идентичных полей, чьи яркости модулируются синусоидально с различными темпоральными частотами. Во время тестирования первое поле видит один глаз, а второе поле — другой глаз. Два модулируемых по яркости поля, раздельно предъявляемых правому и левому глазу, имеют различную частоту и мелькают то в фазе, то в противофазе по отношению друг к другу. Поэтому в зрительной коре монокулярные сигналы либо суммируются, либо взаимно отменяются. Высоко-частотные («устойчивого состояния» — steady-state) ЗВКП, записанные таким способом у нормальных субъектов, представляют собой ответ, форма которого модулируется с частотой (частота биения), соответствующей арифметической разнице между частотами мельканий двух стимулирующих полей. У субъектов с дефицитом бинокулярного зрения, в том числе с амблиопией, ЗВКП бинокулярного биения резко редуцированы [46, 47].

Изменение интеграционной способности первичной зрительной коры лежит в основе всех гипотез о взаимосвязи бинокулярного подавления и амблиопии. Большинство нейронов зрительной коры мозга нормальных кошек и обезьян возбуждается при стимуляции одного глаза, и их активность возрастает при бинокулярной стимуляции. Но у страдающих косоглазием животных корковые нейроны, как правило, делятся на две популяции монокулярно возбудимых клеток, которые проявляют тормозные бинокулярные

взаимодействия, сходные с основным признаком нарушения бинокулярного восприятия у людей, страдающих косоглазием [42]. Длительно существующее и асимметричное межocularное подавление (вход от косящего глаза привычно подавляется входом от фиксирующего глаза) может привести к дефектам в нейронной сети в корковом представительстве косящего глаза и, следовательно, к амблиопии.

В недавней работе [44] сравнили изменения мембранного потенциала нейронов первичной зрительной коры при регистрации ответа от целых клеток *in vivo* у нормальных взрослых кошек и у животных, у которых до критического периода их развития был индуцирован страбизм. У кошек, страдающих косоглазием, наблюдался резкий сдвиг к преобладанию в коре простых клеток, осуществляющих первый этап обработки зрительной информации, поступающей только от одного глаза, но не от обоих глаз. Как простые, так и сложные нейроны (имеющие простые и сложные рецептивные поля) зрительной коры у кошек со страбизмической амблиопией не передавали бинокулярную информацию, необходимую для восприятия глубины. Имел место феномен бинокулярного подавления, который проявлялся в том, что регистрировались более слабые ответы при бинокулярной, чем при монокулярной стимуляции. Оценка возбуждающего и тормозного входов в одиночные нейроны показала, что бинокулярное подавление возникает только при синаптическом торможении, но не при синаптическом возбуждении. Хотя авторы зафиксировали изменения синаптического входа по всей первичной зрительной коре, результаты их исследования позволили им предположить, что модель пластичности только таламокортикальных синапсов может быть достаточной для объяснения всех наблюдаемых феноменов.

На сегодняшний день существует большое количество научных работ, показывающих локализацию и степень поражения зрительной коры у пациентов с амблиопией с использованием различных методов нейровизуализации, таких как позитронная эмиссионная томография [48–50], магнитоэнцефалография [51, 52], анатомическая магниторезонансная томография (MPT) [53, 54], функциональная MPT (fMPT или fMRI) [53, 55–60].

Метод fMPT основан на BOLD-контрасте (blood-oxygenation-level-dependent contrast), зависящем от степени насыщения крови кислородом, и позволяет визуализировать активацию различных структур головного мозга в ответ на действие разнообразных, в том числе и зрительных раздражителей. Регистрируются региональные гемодинамические изменения, возникающие при активации коры головного мозга в ответ на специфическую стимуляцию (чередование фаз активности и покоя). Сопоставление карт активации и стандартных томограмм исследуемой области позволяет провести структурно-функциональные параллели.

Существует распространенное мнение, что самые ранние функциональные и морфологические изменения, которые вносят наиболее значительный вклад в развитие амблиопии, происходят в области первичной зрительной коры V1 (17-е поле Бродмана). Однако психофизические и электрофизиологические исследования выявляют отклонения не только в стриарной коре, но и в экстрастриарных областях. Функция различных областей коры головного мозга, связанных с переработкой зрительной информации, зависит как от синхронной активности нейронных популяций в каждой из них, так и от их взаимодействия (пространственного и темпорального) с другими областями головного мозга [61, 62].

Детальные исследования показали уменьшение объема серого/белого вещества в головном мозге при амблиопии [54, 63] и снижение эффективности функциональных связей [53, 55, 64, 65] в зрительной коре и в участках зрительного пути. Обнаружено также нарушение спонтанной активности некоторых областей мозга, таких как *precuneus* (предклинье), медиальная префронтальная кора и мозжечок при анизометропической амблиопии, что предполагает одновременное снижение способности к обработке зрительно-моторной информации и компенсаторной пластичности при амблиопии [65].

С использованием ФМРТ было документировано снижение активности ЛКТ и первичной зрительной коры V1 на фоне нормальной биоэлектрической активности сетчатки при электроретинографии [1, 2].

Аномальная структура и функция ЛКТ у пациентов со страбизмической амблиопией были подтверждены впоследствии с помощью воксельной морфометрии и ФМРТ [58], что добавляет доказательств в пользу роли ЛКТ в корковом дефиците у людей, страдающих косоглазием.

М. Choi и соавт. [56] с помощью ФМРТ исследовали активность зрительной коры в области шпорной борозды у пациентов со страбизмической и анизометропической амблиопией. В амблиопичном глазу корковая активность была снижена по сравнению с контралатеральным глазом во всех случаях, но при анизометропической амблиопии нарушения выявлялись на высокие пространственные частоты, а при страбизмической амблиопии — на низкие. Это дает основание предполагать различные нейронные механизмы происхождения амблиопии разных типов.

В последние годы были показаны изменения спонтанной активности некоторых областей мозга у лиц с анизометропической амблиопией [65]. Использование ФМРТ позволило доказать альтерацию функциональных связей мозжечка и нижней париетальной доли с первичной зрительной корой у пациентов с амблиопией, что свидетельствует о нарушении функции дорзального зрительного потока при анизометропической амблиопии [66]. При исследовании функционально эффективных соединений у пациентов с амблиопией при ретинопиче-

ском картировании с помощью ФМРТ установлено нарушение межнейронных взаимодействий (положительных и отрицательных обратных связей) на всем протяжении таламокортикального пути. Также обнаружено небольшое снижение активности V1 при пространственно широкополосной стимуляции амблиопичного глаза по сравнению с парным фиксирующим глазом [59]. Однако паттерн функциональных соединений в первичной зрительной коре у пациентов с амблиопией до настоящего времени остается недостаточно понятным.

Первичная зрительная кора V1 в каждом полушарии получает информацию непосредственно от ипсилатерального ЛКТ и передает, как отмечалось выше, информацию на дорзальный и вентральный потоки. Функциональный дефицит и морфологические изменения в ЛКТ при амблиопии могут предполагать также аномалию входящих путей у лиц со сниженным зрением [57, 64]. С. Yu и соавт. показали, что у слепых субъектов имеются ослабленные функциональные связи между областью первичной зрительной коры и соматосенсорными, моторными зонами [67]. Функциональные контакты авторы оценивали по измерению пространственно-темпоральной синхронии зависящего от уровня кислорода крови сигнала ФМРТ между анатомически различными областями коры головного мозга. Результаты ФМРТ исследований свидетельствуют, что развитие дорзальной и вентральной зрительных зон зависит от различного зрительного опыта [68], и подтверждают гипотезу, что развитие мозга человека модулируется компенсаторной пластичностью и влиянием зрительного дефицита [65].

Таким образом, и при анизометропической, и при страбизмической амблиопии имеются функциональные нарушения как в области первичной, так и вторичной зрительной коры, причем нейронные механизмы вторичной зрительной коры более затронуты. В первичной зрительной коре документирован нейронный дефицит и/или аномальные межнейронные взаимодействия. В случае страбизмической амблиопии в первичной зрительной коре ярко проявляется феномен бинокулярного подавления амблиопичного глаза фиксирующим глазом. А при анизометропической амблиопии в большей степени выявляются нарушения на высокие пространственные частоты, подтверждающие вовлечение вторичной зрительной коры [69]. Однако, по мнению некоторых авторов, зона V1 (исследованная с помощью нейровизуализации) при амблиопии может быть нормальной [48, 53].

Говоря о перспективах развития исследований по проблеме амблиопии, отметим, что вопросы патофизиологии нарушения зрительных функций при различных видах амблиопии продолжают до настоящего времени оставаться чрезвычайно актуальными. Важным является признание того, что понимание патогенеза амблиопии связано также с расширением

знаний о нормальном функционировании различных структур зрительной системы. До настоящего времени остаются нерешенными вопросы, на каком уровне зрительной системы происходят характерные для амблиопии сенсорные нарушения: на уровне биполярных клеток, ганглиозных клеток сетчатки, нейронов ЛТК или зрительной коры. Остается неясным, заинтересованы ли (в различной степени) все вышеуказанные структуры в процессе амблиопии или развивается изолированное поражение и какие структуры поражаются первично. Не определено, имеют ли различные виды амблиопии единые или разные патогенетические механизмы. Следует отметить, что имеющееся в литературе определенное противоречие в результатах может быть связано с различиями в методиках проведения исследования, а также зависеть от вида амблиопии, что определяет задачи и дизайн будущих исследований.

С другой стороны, восстановление остроты зрения зависит от обратимости нейрофизиологических и гистологических аномалий, которые развиваются в стриарной коре и ЛКТ (и, возможно, ретино-геникулятных проекциях), определяющихся, в свою очередь, характером структурно-функциональных аномалий и их динамикой, спецификой критического периода, зависимой от формы сенсорной депривации и механизмов, лежащих в их основе. В последние годы предложены разнообразные методы терапевтических воздействий на зрительную систему для лечения амблиопии, которые, однако, оказывают ограниченное терапевтическое воздействие, что также требует дальнейшего изучения патогенеза амблиопии и, в частности, его функциональных аспектов.

Литература

- Hess R.F., Baker C.L. Jr., Verhoeve J.N., Keesey U.T., France T.D. The pattern evoked electroretinogram: its variability in normals and its relationship to amblyopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985; 26(11): 1610–23.
- Hess R.F., Baker C.L. Jr. Assessment of retinal function in severely amblyopic individuals. *Vis. Res.* 1984; 24(10): 1367–76.
- Wiesel T.N., Hubel D.H. Effects of visual deprivation on morphology and physiology of cells in the cats lateral geniculate body. *J. Neurophysiol.* 1963; 26: 978–93.
- Hubel D.H., Wiesel T.N. The period of susceptibility to the physiological effects of unilateral eye closure in kittens. *J. Physiol.* 1970; 206(2): 419–36.
- Hubel D.H. The visual cortex of normal and deprived monkeys. *Amer. Sci* 1979; 67(5): 532–43.
- Riesen A.H. Sensory deprivation. In: E. Steller and J.M. Sprague, eds. *Progress in physiological psychology* (Vol. I). New York: Academic Press; 1966: 116–47.
- Guillery R.W. The effect of lid suture upon the growth of cells in the dorsal lateral geniculate nucleus. *J. Comp. Neurol.* 1973; 148(4): 417–22.
- Noorden C.K. von, Crawford M.L.J. The lateral geniculate nucleus in human strabismic amblyopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992; 33(9): 2729–32.
- Sloper J.J., Headon M.P., Powell T.P. Changes in the size of cells in the monocular segment of the primate lateral geniculate nucleus during normal development and following visual deprivation. *Brain Res.* 1987; 428(2): 267–76.
- Noorden G.K. von, Crawford M.L., Levacy R.A. The lateral geniculate nucleus in human anisometropic amblyopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983; 24(6): 788–90.
- Hubel D.H., Wiesel T.N. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol.* 1962; 160(1): 106–54.
- Derrington A.M., Hawken M.J. Spatial and temporal properties of cat geniculate neurons after prolonged deprivation. *J. Physiol.* 1981; 314: 107–20.
- Blakemore C., Vital-Durand F. Effects of visual deprivation on the development of the monkey's lateral geniculate nucleus. *J. Physiol.* 1986; 380: 493–511.
- Levitt J.B., Schumer R.A., Sherman S.M., Spear P.D., Movshon J.A. Visual response properties of neurons in the LGN of normally reared and visually deprived macaque monkeys. *J. Neurophysiol.* 2001; 85(5): 2111–29.
- Zeile A.J., Wood J.M., Girgenti C.C. Magnocellular and parvocellular pathway mediated luminance contrast discrimination in amblyopia. *Vis Res.* 2010; 50(10): 969–76.
- Марцинковская Т.Д., ред. Психология развития. 3-е изд. Москва: Академия; 2007.
- Yakovlev P.I., Lecours A.R. The myelogenetic cycles of regional maturation of the brain. In: A. Minkowski, ed. *Regional development of the brain in early life*. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1967: 3–70.
- Colonnese M.T., Constantine-Paton M. Developmental period for N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor-dependent synapse elimination correlated with visuotopic map refinement. *J. Comp. Neurol.* 2006; 494: 738–51.
- Lippe S., Roy M.S., Perchet C., Lassonde M. Electrophysiological markers of visuocortical development. *Cerebral cortex.* 2007; 17: 100–7.
- Nunez P.L., Silberstein R.B., Shi Z. et al. EEG coherency II: experimental comparisons of multiple measures. *Clin. Neurophysiol.* 1999; 110: 469–86.
- Barkovich A.J., Lyon G., Evrard P. Formation, maturation, and disorders of white matter. *Amer. J. Neuroradiol.* 1992; 13: 447–61.
- Desai N.S., Cudmore R.H., Nelson S.B., Turrigiano G.G. Critical periods for experience-dependent synaptic scaling in visual cortex. *Nat. Neurosci.* 2002; 5(8): 783–9.
- Livingstone M. Segregation of form, color, movement, and depth processing in the visual system: anatomy, physiology, art, and illusion. *Res. Publ. Assoc. Res. Nerv. Ment. Dis.* 1990; 67: 119–38.
- Demirci H., Gezer A., Sezen F. et al. Evaluation of the functions of the parvocellular and magnocellular pathways in strabismic amblyopia. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2002; 39(4): 215–21.
- Shan Y., Moster M.L., Roemer R.A., Siegfried J.B. Abnormal function of the parvocellular visual system in anisometropic amblyopia. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2000; 37(2): 73–8.
- Левашов О.В. Функциональная асимметрия магно- и парвоцеллюлярной систем (М и П) (фазической и тонической) при локальных поражениях мозга и при дислексии. Нейробиологический подход. Available at: http://j-asymmetry.com/2011/12/levashov_2_2009/
- Simmers A.J., Ledgeway T., Hess R.F. The influences of visibility and anomalous integration processes on the perception of global spatial form versus motion in human amblyopia. *Vis. Res.* 2005; 45(4): 449–60.
- Aaen-Stockdale C., Hess R.F. The amblyopic deficit for global motion is spatial scale invariant. *Vision Research.* 2008; 48(19): 1965–71.
- Rudolph K., Pasternak T. Transient and permanent deficits in motion perception after lesions of cortical areas MT and MST in the macaque monkey. *Cereb. Cortex.* 1999; 9(1): 90–100.
- Constantinescu T., Schmidt L., Watson R., Hess R.F. A residual deficit for global motion processing after acuity recovery in deprivation amblyopia. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46(8): 3008–12.
- Eggers H.M., Blakemore C. Physiological basis of anisometropic amblyopia. *Science.* 1978; 201(4352): 264–7.
- Hess R.F., Howell E.R. The threshold contrast sensitivity function in strabismic amblyopia. Evidence for a two type classification. *Vis. Res.* 1977; 17(9): 1049–55.

33. Ибатулин Р.А. Зрительные функции при амблиопии по данным психофизических и электрофизиологических исследований. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 1998.
34. Davis E.T., Bass S.J., Sherman J. Flash visual evoked potential (VEP) in amblyopia and optic nerve disease. *Optom. Vis. Sci.* 1995; 72(9): 612–8.
35. Arden G.B., Barnard W.M. Effect of occlusion on the visual evoked response in amblyopia. *Trans. Ophthalmol. Soc. U K.* 1979; 99(3): 419–26.
36. Sokol S. Abnormal evoked potential latencies in amblyopia. *Brit. J Ophthalmol.* 1983; 67(5): 310–4.
37. Yu M., Brown B., Edwards M.H. Investigation of multifocal visual evoked potential in anisometropic and esotropic amblyopes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39(11): 2033–40.
38. Хватова Н.В. Клинико-функциональные симптомы дисбинокулярной амблиопии и нейро-физиологические механизмы развития зрительных функций. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2008.
39. Kiorpes L. Visual processing in amblyopia: animal studies. *Strabismus* 2006; 14(1): 3–10.
40. Movshon J.A., Eggers H.M., Gizzi M.S. *et al.* Effects of early unilateral blur on the macaque's visual system. III. Physiological observations. *J. Neurosci.* 1987; 7(5): 1340–51.
41. Kiorpes L., Kiper D.C., O'Keefe L.P., Cavanaugh J.R., Movshon J.A. Neuronal correlates of amblyopia in the visual cortex of macaque monkeys with experimental strabismus and anisometropia. *J. Neurosci.* 1998; 18(16): 6411–24.
42. Sengpiel F., Blakemore C. The neural basis of suppression and amblyopia in strabismus. *Eye (Lond).* 1996; 10 (Pt 2): 250–8.
43. Norcia A.M., Hale J., Pettet M.W., McKee S.P., Harrad R.A. Disparity tuning of binocular facilitation and suppression after normal versus abnormal visual development. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009; 50(3): 1168–75.
44. Scholl B., Tan A.Y., Priebe N.J. Strabismus disrupts binocular synaptic integration in primary visual cortex. *J. Neurosci.* 2013; 33(43): 17108–22.
45. Baitch L.W., Levi D.M. Binocular beats: psychophysical studies of binocular interaction in normal and stereoblind humans. *Vis. Res.* 1989; 29(1): 27–35.
46. Sloper J.J., Garnham C., Gous P., Dyason R., Plunkett D. Reduced binocular beat visual evoked responses and stereoacuity in patients with Duane syndrome. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42(12): 2826–30.
47. Struck M.C., Ver Hoeve J.N., France T.D. Binocular cortical interactions in the monofixation syndrome. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 1996; 33(6): 291–7.
48. Imamura K., Richter H., Fischer H. *et al.* Reduced activity in the extrastriate visual cortex of individuals with strabismic amblyopia. *Neurosci. Lett.* 1997; 225(3): 173–6.
49. Demer J.L., Grafton S., Marg E., Mazziotto J.C., Nuwer M. Positron-emission tomographic study of human amblyopia with use of defined visual stimuli. *J. AAPOS.* 1997; 1(3): 158–71.
50. Choi M.Y., Lee D.S., Hwang J.M. *et al.* Characteristics of glucose metabolism in the visual cortex of amblyopes using positron-emission tomography and statistical parametric mapping. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus.* 2002; 39(1): 11–9.
51. Anderson S.J., Holliday I.E., Harding G.F. Assessment of cortical dysfunction in human strabismic amblyopia using magnetoencephalography (MEG). *Vis. Res.* 1999; 39(9): 1723–38.
52. Anderson S.J., Swettenham J.B. Neuroimaging in human amblyopia. *Strabismus* 2006; 14(1): 21–35.
53. Lv B., He H., Li X. *et al.* Structural and functional deficits in human amblyopia. *Neurosci. Lett.* 2008; 437(1): 5–9.
54. Mendola J.D., Conner I.P., Roy A. *et al.* Voxel-based analysis of MRI detects abnormal visual cortex in children and adults with amblyopia. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 25(2): 222–36.
55. Goodyear B.G., Nicolle D.A., Humphrey G.K., Menon R.S. BOLD fMRI response of early visual areas to perceived contrast in human amblyopia. *J. Neurophysiol.* 2000; 84(4): 1907–13.
56. Choi M.Y., Lee K.M., Hwang J.M. *et al.* Comparison between anisometropic and strabismic amblyopia using functional magnetic resonance imaging. *Brit. J. Ophthalmol.* 2001; 85(9): 1052–6.
57. Miki A., Liu G.T., Goldsmith Z.G., Liu C.S., Haselgrove J.C. Decreased activation of the lateral geniculate nucleus in a patient with anisometropic amblyopia demonstrated by functional magnetic resonance imaging. *Ophthalmologica.* 2003; 217(5): 365–9.
58. Barnes G.R., Li X., Thompson B. *et al.* Decreased gray matter concentration in the lateral geniculate nuclei in human amblyopes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(3): 1432–8.
59. Li X., Dumoulin S.O., Mansouri B., Hess R.F. Cortical deficits in human amblyopia: their regional distribution and their relationship to the contrast detection deficit. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2007; 48(4): 1575–91.
60. Hess R.F., Li X., Lu G., Thompson B., Hansen B.C. The contrast dependence of the cortical fMRI deficit in amblyopia; a selective loss at higher contrasts. *Hum. Brain Mapp.* 2010; 31(8): 1233–48.
61. Stam C.J. Characterization of anatomical and functional connectivity in the brain: a complex networks perspective. *Int. J. Psychophysiol.* 2010; 77(3): 186–94.
62. Bullmore E., Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 2009; 10(3): 186–198.
63. Xiao J.X., Xie S., Ye J.T. *et al.* Detection of abnormal visual cortex in children with amblyopia by voxel-based morphometry. *Amer. J. Ophthalmol.* 2007; 143(3): 489–93.
64. Hess R.F., Thompson B., Gole G.A., Mullen K.T. The amblyopic deficit and its relationship to geniculocortical processing streams. *J. Neurophysiol.* 2010; 104(1): 475–83.
65. Lin X., Ding K., Liu Y. *et al.* Altered spontaneous activity in anisometropic amblyopia subjects: revealed by resting-state FMRI. *PLoS one.* 2012; 7(8): e43373. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3427333/>
66. Ding K., Liu Y., Yan X., Lin X., Jiang T. Altered functional connectivity of the primary visual cortex in subjects with amblyopia. *Neural. Plast.* 2013; 612086. Epub 2013 Jun 13. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3697400/>
67. Yu C., Liu Y., Li J. *et al.* Altered functional connectivity of primary visual cortex in early blindness. *Hum. Brain mapp.* 2008; 29(5): 533–43.
68. Qin W., Liu Y., Jiang T., Yu C. The development of visual areas depends differently on visual experience. *PLoS one.* 2013; 8(1): e53784. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3538632/>
69. Jia C.H., Lu G.M., Zhang Z.Q. *et al.* [Comparison of deficits in visual cortex between anisometropic and strabismic amblyopia by fMRI retinotopic mapping]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2010; 90(21): 1446–52.

Pathophysiology of amblyopia: the lateral geniculate body and the visual cortex

V.V. Neroev, M.V. Zueva, N.M. Maglakelidze

Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia
visionlab@yandex.ru

Amblyopia is characterized by impaired visual functions due to abnormal visual experience in the postnatal period of life. Most researchers agree that amblyopia is predominantly a postretinal pathology. The review presents an analysis of the results of classical studies and recent works devoted to the anatomical and functional changes in the lateral geniculate body (LGB), striate and extrastriate cortex, as well as possible pathophysiological mechanisms of different types of amblyopia. For normal development of the visual system, adequate stimulation of the brain is required for some time after birth. Neurons of the visual cortex of the rat showed that their electrical activity can significantly increase or decrease depending on the early sensory experience of the animal. Histological studies of LGB in patients with amblyopia have found predominant reduction of cell size in the parvocellular system compared to the magnocellular system (primarily, crossed fibers were affected), which points to the structural alteration of the afferent visual pathway. Numerous psychophysical and neurophysiological studies, as well as the application of new methods of neuroimaging showed that amblyopia disrupted the process of visual information processing in the V1 area (primary visual cortex), as well as in the dorsal and ventral extrastriate areas of the cerebral cortex. The degree of LGB neuron involvement in the pathological process in amblyopia is discussed. Mechanisms underlying visual experience-dependent plasticity and remodeling (refinement) of cortical circuits of synaptic contacts are not fully understood yet and require in-depth study.

Keywords: pathophysiology of amblyopia; critical period in visual system development; brain; visual cerebral cortex; lateral geniculate body; neurophysiology; neuroimaging

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:81–89

For English References, see www.igb.ru/eng/roj2015-1

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
visionlab@yandex.ru

Применение функциональной коррекции органа зрения пациентам – операторам зрительного профиля с позиций современных требований к медицинской реабилитации

И.Г. Овечкин¹, Н.Н. Агафонов¹, Н.И. Овечкин², В.Е. Юдин³

¹ ФГБОУ дополнительного профессионального образования «Институт повышения квалификации Федерального медико-биологического агентства», Москва, Россия,

² ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, г. Москва,

³ ФГБОУ высшего профессионального образования «Московский государственный университет пищевых производств»

Рассматриваются базовые положения функциональной коррекции зрения пациентов – операторов зрительного профиля, предъявляющих характерные жалобы астенопического характера. Указывается на необходимость комплексного подхода к проведению коррекции с учетом современных требований и с использованием апробированных методов медицинской реабилитации.

Ключевые слова: функциональная коррекция зрения, операторы зрительного профиля, медицинская реабилитация.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:90–97

Развитие функциональной коррекции зрения как одного из направлений офтальмоэргономики является закономерным отражением кардинальных изменений, произошедших в производстве и связанных с ведущей ролью человеческого фактора в современной науке и технике. Возросшая нагрузка на зрительный анализатор человека-оператора (в широком понимании данного термина), стремление «любой ценой» выполнить зрительную работу в рамках профессиональной деятельности, увеличение объема бытовой зрительной нагрузки, широкое внедрение систем отображения информации на электронных дисплеях — все это приводит к функциональным и стойким нарушениям со стороны органа зрения, требующим проведения соответствующих лечебно-профилактических мероприятий. Последние результаты исследований по данной проблеме указывают, в

частности, на то, что частота компьютерного зрительного синдрома у профессиональных пользователей компьютеров, обследованных в рамках диспансеризации, составляет около 30 %, при этом у лиц, работающих за компьютером более 4 часов в рабочую смену, в 96 % случаев отмечаются субъективные признаки астенопии с сопутствующим снижением (в 16 % случаев) остроты зрения [1]. Более того, изложенные факторы служат причиной появления достаточно большого контингента пациентов *без патологии органа зрения*, обращающихся к офтальмологу с характерными жалобами астенопического характера.

В связи с этим офтальмологическая реабилитация оказывается тесно связанной с медицинской специальностью «восстановительная медицина», паспорт которой определяет «изучение механизмов действия и разработку методов применения при-

родных и искусственных физических факторов, физических упражнений, факторов традиционной терапии для лечения больных, профилактики заболеваний, восстановления функциональных резервов организма человека и повышения уровня его здоровья и качества жизни» [2]. Отличительной особенностью восстановительной медицины является профилактическая направленность, реализуемая путем решения проблем, связанных с повышением адаптивных возможностей человека в целях восстановления и укрепления здоровья, повышения профессиональной надежности и долголетия на основе преимущественного применения природных и искусственных физических факторов, физических упражнений и факторов традиционной терапии [3].

В настоящее время в соответствии с базовыми принципами положения «Охраны здоровья здоровых» [2] в Российской Федерации обоснована концепция восстановительной офтальмологии как комплекса мероприятий (немедикаментозных, физиотерапевтических), направленных на восстановление функционального состояния зрительного анализатора у практически здоровых лиц в процессе повседневной визуальной деятельности, коррекции функциональных нарушений зрения у пациентов с аномалиями рефракции и дистрофическими заболеваниями сетчатой оболочки глаза, а также у больных и инвалидов по состоянию органа зрения на этапе реконвалесценции [4].

Функциональная коррекция зрения с позиций офтальмоэргономики и восстановительной медицины осуществляется в соответствии со следующими базовыми положениями медицинской реабилитации.

Функциональный подход к применению медицинских технологий реабилитации, предусматривающий оценку адаптационных и функциональных резервов организма в целях изучения процессов восстановления и укрепления здоровья [5, 6]. Согласно данным литературы, зрительные нарушения, возникающие у человека-оператора в процессе интенсивной профессиональной визуальной деятельности, следует рассматривать не только с традиционных позиций аккомодационно-рефракционных изменений, но и как функциональные проявления общей или хронической усталости [7–9]. Иными словами, симптомы астенопии могут рассматриваться как функциональное проявление синдрома общего утомления. Изложенные положения определяют в свою очередь основные «точки приложения» методов медицинской реабилитации, связанные с функциональной коррекцией ведущих синдромов (астено-невротического, астено-депрессивного и хронической усталости) со стороны центральной нервной системы и зрительного анализатора, возникающие у операторов зрительного профиля в процессе профессиональной деятельности.

Синдромо-патогенетический подход к применению физических методов лечения, обосновывающий

применение психостимулирующих, тонизирующих, седативных и психорелаксирующих методов медицинской реабилитации [10]. Данное положение требует отдельного рассмотрения, как с позиций диагностики, так и с позиций коррекции нарушений. В плане диагностики следует подчеркнуть, что в настоящее время все более актуальными признаются расстройства психологической адаптации, связанные со стрессовым характером профессиональной деятельности, напряженным темпом современной жизни и быстрыми изменениями окружающей социальной среды. При этом рассматриваются субклинические проявления дезадаптации или даже относительно небольшое снижение уровня психологической адаптации, которые могут оказывать существенное негативное влияние на работоспособность и качество жизни пациента [11, 12]. Проведенные исследования показали, что профессиональная деятельность операторов зрительного профиля без патологии органа зрения (включая рефракционные нарушения) является фактором риска развития психологической и зрительной дезадаптации. Это подтверждается субъективными признаками синдрома хронической усталости, астенопией, ухудшением качества жизни, а также объективными клиническими нарушениями, связанными с аккомодационной системой глаза, проявляющимися ухудшением показателей, характеризующих аккомодационный ответ и высокочастотные микрофлюктуации аккомодационной мышцы [13]. В плане восстановительных мероприятий следует подчеркнуть, что среди методов коррекции функциональных зрительных нарушений существуют два принципиальных направления: специфическое и неспецифическое. Специфическое воздействие на аккомодационный аппарат зрительного анализатора подразумевает комплекс методов, оказывающих непосредственное влияние на орган зрения. Неспецифическое воздействие основывается на применении других методов медицинской реабилитации, имеющих, как правило, «точку приложения» в шейно-воротниковой области, определяющей первичную вегетативную иннервацию цилиарной мышцы глаза [8]. Последнее положение, в малой степени реализуемое в практической офтальмологии, особенно актуально в рамках функциональной коррекции зрения операторов зрительного труда. В соответствии с недавно выполненными исследованиями наиболее эффективными методами медицинской реабилитации данной категории операторов являются стимулирующие (комбинированное воздействие на орган зрения низкоэнергетического лазерного излучения и магнитотерапии), тонизирующие (массаж, гальванизация шейно-воротниковой зоны, краниальная остеопатическая терапия, физическая тренировка мышц шейного отдела позвоночника на основе специальных систем, рефлексотерапия) и психорелаксирующие (психорелаксирующий фильм с музыкальным сопровожде-

нием) методы. В качестве резервных целесообразно применять седативные методы (хвойные ванны), в качестве дополнительных — психостимулирующие методы (кислородные ванны) [14].

Принцип персонализированной медицины, обосновывающий модель организации медицинской помощи, основанной на индивидуальном подходе к выбору профилактических, лечебных и реабилитационных технологий в соответствии с механизмами их воздействия, а также в соответствии с индивидуальными генетическими, физиологическими, биохимическими и другими особенностями организма, ассоциированными с заболеваниями и рисками их развития. В целях определения показаний для дифференцированного применения технологий реабилитации используются три базовых метода предиктивного (предсказательного) подхода [15–17]:

- статистический анализ исходных данных обследования пациентов, ретроспективно разделенных на две группы: лиц с высокой и низкой эффективностью проведенных лечебно-профилактических мероприятий;

- корреляционный анализ связи между фоновыми параметрами и показателями, отражающими эффективность лечения;

- дискриминантный анализ, позволяющий отнести пациентов к группам высокой и низкой ожидаемой эффективности намеченных программ реабилитации по совокупности исходных характеристик.

Принцип комплексного лечения физическими факторами, обосновывающий повышение эффективности комплексного лечения на основе синергизма, потенцирования и проявления новых эффектов. Данный принцип является базовым в физиотерапии, его правомочность доказана многочисленными исследованиями, указывающими на практическую целесообразность выделения ведущего, резервного и дополнительного методов медицинской реабилитации [18].

Как было отмечено выше, современный этап промышленного производства определяет ведущее место (с позиций функционирования зрительного анализатора) компьютерных технологий в профессиональной деятельности операторов различного профиля. Представляется достаточно очевидным, что возникновение компьютерного зрительного синдрома требует проведения всесторонних лечебно-профилактических мероприятий, к числу которых, в частности, относят медико-техническое совершенствование рабочего места (освещение, яркостно-контрастные характеристики экрана, светофильтры и др.), выбор оптимальной оптической коррекции и медикаментозную профилактику. Наиболее целесообразным признается комплексный подход к профилактике компьютерного зрительного синдрома, основанный на сочетании оптимальных санитарно-гигиенических условий с ограничением зрительной работы, и прохождение регулярных

профессиональных осмотров у офтальмолога. При этом основная роль отводится непосредственному воздействию на орган зрения с помощью различных физиотерапевтических технологий [19–22].

В историческом плане базовые исследования проблем воздействия на орган зрения различных физических факторов, в первую очередь для разработки методов профилактики близорукости, были выполнены в Московском НИИ глазных болезней им. Гельмгольца [23]. Дальнейшее совершенствование медицинской техники привело к созданию физиотерапевтических приборов, основанных на воздействии новых физических факторов или оптимизирующих традиционное воздействие. При этом следует подчеркнуть, что, несмотря на огромные успехи, достигнутые в микрохирургии глаза, физиотерапия, которая применяется как самостоятельно, так и в качестве дополнительного метода, повышающего эффективность лечения, играет важную роль в улучшении зрительных функций пациентов [24]. В то же время представляется достаточно очевидным, что применительно к сохранению профессионального зрения лиц зрительно напряженного труда методические подходы к физиотерапии, применяемые в традиционной офтальмологической практике, требуют определенной корректировки.

В соответствии с данными подходами для реализации принципа персонализированной медицины при медицинской реабилитации пациентов с нарушениями, вызванными зрительно напряженным трудом, в настоящее время разработана математическая модель, позволяющая дифференцировать подходы к восстановительному лечению в зависимости от ряда информативных показателей [25].

Проведенный нами ранее анализ основных методов физиотерапевтического воздействия с позиций требований к «идеальному» методу [26] представлен в таблице. Полученные данные свидетельствуют о несомненных преимуществах (применительно к функциональной коррекции зрения) низкоэнергетического лазерного излучения, воздействие которого, согласно экспертной оценке, примерно по половине критериев соответствует «идеальному» методу стимуляции, а по остальным критериям — достаточно близко к нему по своим характеристикам. «Идеальный» метод стимуляции должен быть прост, эффективен, занимать максимально короткое время с четкой положительной динамикой после курса и длительной стабильностью лечебного эффекта. В определенной степени указанные положения являются иллюзорными, так как, по нашему глубокому убеждению, ни один из методов не может быть идеальным в контексте изолированного применения.

По-видимому, только комплекс разнонаправленных методов может приблизиться к «идеальному» воздействию. С этих позиций возможность сочетания лазерных методов с другими методами физиотерапев-

Таблица. Сравнительная аналитическая оценка основных методов стимуляции органа зрения с позиций медико-технических требований к «идеальному» методу

	Оптические тренировки	Магнитотерапия	Электростимуляция	Местная баротерапия	Электрофорез	Рефлексотерапия	Низкоэнергетическое лазерное излучение	Лазерные спеклы	«Идеальный» метод
1. Вероятность и степень повышения основных показателей зрения непосредственно после курса лечения	++	+	++	++	++	++	++	++	+++
2. Степень дозированности и возможность индивидуализации лечебного воздействия	+	+	+++	++	+	++	+++	+++	+++
3. Продолжительность курса лечения с учетом достижения и стабилизации требуемого эффекта	+++	++	++	++	+++	++	++	++	+
4. Оценка технической сложности методики с учетом возможности и (или) обязательности присутствия медицинского персонала	+	+++	+++	++	+++	+++	++	+	+
5. Вероятность возможных осложнений во время процедуры	+	+	++	++	++	++	++	+	+
6. Уровень потенциальной возможности воздействия на все звенья зрительного процесса	+	++	++	+	+	+++	++	++	+++
7. Продолжительность сохранения лечебного эффекта с течением времени	+	+	++	++	+	++	++	++	+++
8. Возможность сочетания с другими методами стимуляции с учетом технических возможностей, клинических особенностей и эффектов синергизма (антагонизма)	++	++	+	++	+	+++	+++	+++	+++

Критерии оценок экспертных признаков: + — слабо выраженный; ++ — средне выраженный; +++ — сильно выраженный.

Примечания. Для показателя 3 (продолжительность курса лечения) + означает минимальную продолжительность, +++ — максимальную; для показателя 4 (сложность метода) + означает простоту методики без участия медицинского персонала, +++ — соответственно, сложность метода с обязательным участием медицинского персонала.

тического воздействия представляется очень важным преимуществом. Следует особо подчеркнуть возможность использования данных методов практически в любых условиях и (при необходимости) без прямого участия медицинского персонала. Практикуется в основном два методических подхода к применению низкоэнергетического лазерного излучения: непосредственное облучение элементов глазного яблока лазерным излучением и воздействие отраженным лучом на нервно-рецепторный аппарат зрительного анализатора.

В первом случае с помощью специальных устройств (аппараты АОЛ-1, ЛАСТ-1, ЛОТ-01 и др.) производится прямое облучение оболочек глаза гелий-неоновым или инфракрасным лазером (МАКДЭЛ-00.00.09). При втором методическом подходе воздействие осуществляется посредством наблюдения лазерного спекла (ЛАР-2, «Сокол» «Спекл» и др.) [27].

Накопленный опыт комплексного применения низкоэнергетического лазерного излучения в сочетании с местной баротерапией (или магнитотерапией в случаях патологии сетчатки) показал

достаточно высокую эффективность в функциональной коррекции зрения в практике медицинского (офтальмологического) обеспечения спецконтингента операторов зрительного профиля — летного и инженерно-технического состава гражданской и военной авиации [28, 29], военных специалистов — операторов электронных средств отображения информации [30], сотрудников правоохранительных органов [31], профессиональных спасателей [32], а также пользователей персональных компьютеров с явлениями компьютерного зрительного синдрома [20]. Обобщая представленные результаты, следует еще раз подчеркнуть актуальность разработки критериев комплексной эффективности применяемых методов, основанных на возможности воздействия на максимальное количество звеньев патогенеза, безопасности воздействия и продолжительности его последствие, а также стабильности лечебного эффекта.

В заключение следует подчеркнуть следующие, на наш взгляд, принципиальные аспекты применения методики функциональной коррекции зрения у пациентов — операторов зрительного профиля.

Основой данной методики является физиотерапевтическая специфическая стимуляция органа зрения, реализуемая комплексным применением низкоэнергетического лазерного излучения и местной баротерапии (или магнитотерапии), обеспечивающим положительные эффекты, связанные с улучшением гемодинамики, прямым воздействием на цилиарную мышцу глаза по типу физиологического массажа, а также стимуляцию рецепторных полей сетчатки, что в целом приводит к повышению остроты зрения и толерантности к длительной зрительной нагрузке, а также к улучшению аккомодационных и субъективных показателей зрительной системы. Практическое осуществление данной методики возможно как в условиях офтальмологического кабинета (стационара) при оснащенности медицинского учреждения необходимым оборудованием и возможности пациента пройти 2–3-недельный курс медицинской реабилитации (долговременная функциональная коррекция), так и непосредственно на рабочем месте в условиях кабинета (комнаты) зрительной релаксации (оперативная функциональная коррекция).

Применительно к проведению лечебно-восстановительных мероприятий широкой категории операторов зрительного профиля, предъявляющих характерные жалобы астенопического характера, и в соответствии с базовыми принципами медицинской реабилитации врачам-офтальмологам целесообразно использовать комплексный подход к функциональной коррекции зрения, основанный на применении специфических и неспецифических физических методов воздействия.

Практическое применение методики функциональной коррекции зрения позволит, по нашему мнению, повысить уровень оказания офтальмологической помощи населению, сохранить требуемый уровень зрительной работоспособности широкого круга операторов зрительного профиля, что в целом обеспечит профессиональную надежность и продление профессионального долголетия по органу зрения.

Литература

- Кузьменко М.А., Потеряева Е.Л., Гусаревич О.Г., Ромейко В.Л. Компьютерный зрительный синдром и развитие профессиональной офтальмопатии операторов ПЭВМ. Медицина труда и промышленная экология. 2010; 1: 31–5.
- Разумов А.Н., Бобровницкий И.П. Научные основы концепции восстановительной медицины и актуальные направления ее реализации в системе здравоохранения. Вестник восстановительной медицины. 2002; 1: 3–9.
- Разумов А.Н., Ромашин О.В. Оздоровление населения — стратегическая задача российского социума. Вестник восстановительной медицины. 2004; 2: 12–7.
- Разумов А.Н., Овечкин И.Г., ред. Восстановительная офтальмология. Москва: Воентехиниздат; 2006.
- Бобровницкий И.П. Методологические аспекты разработки и внедрения новых технологий оценки и коррекции функциональных резервов в сфере восстановительной медицины. Курортные ведомости. 2007; 3(42): 8–10.
- Бобровницкий И.П., Лебедева О.Д., Яковлев М.Ю. Оценка функциональных резервов организма и выявление лиц групп риска распространенных заболеваний. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры. 2011; 6: 40–3.
- Фейгин А.А., Корж Т.В., Михалева С.П. Лечение общего и зрительного утомления у пользователей компьютерами. В кн.: Профессия и здоровье: материалы III Всерос. конгресса. Москва; 2004: 500–1.
- Шакула А.В., Кожухов А.А., Елькина Я.Э. Основные направления практической работы в специализированном кабинете зрительной разгрузки. В кн.: Современные технологии восстановительной медицины: тез. 10-й Междунар. конф. Сочи; 2008: 282–3.
- Емельянов Г.А. Корреляционная взаимосвязь зрительного и общего утомления у лиц зрительно напряженного труда. В кн.: Современные технологии диагностики и лечения при поражениях органа зрения: материалы конф. Санкт-Петербург; 2013: 44.
- Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения. Санкт-Петербург: Балтика; 2002.
- Зайцев В.П., Айвазян Т.А. Оценка уровня психологической дезадаптации при соматических заболеваниях на этапе восстановительного лечения. Новые медицинские технологии. Новое медицинское оборудование. 2008; 9: 12–8.
- Сыркин Л.Д., Шакула А.В., Юдин В.Е. Основные принципы оценки и восстановления ресурсов психического здоровья. Вестник восстановительной медицины. 2011; 1: 24–7.
- Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Матвиенко В.В., Шакула А.В., Емельянов Г.А. Аккомодационные нарушения у лиц зрительно напряженного труда с явлениями психологической дезадаптации. Российский офтальмологический журнал. 2014; 7(1): 39–41.
- Шакула А.В., Емельянов Г.А., Овечкин И.Г. Методы медицинской реабилитации пациентов зрительно напряженного труда с социально значимыми расстройствами психологической адаптации. Вестник восстановительной медицины. 2013; 6: 74–9.
- Бобровницкий И.П., Василенко А.М. Принципы персонализации и предсказательности в восстановительной медицине. Вестник восстановительной медицины. 2013; 1: 2–6.
- Василенко А.М. ДЭНАС-Вертебра — очередной шаг чрескожной электронейростимуляции в поле доказательной медицины. Вопросы курортологии, физиотерапии и ЛФК. 2012; 6: 3–8.
- Иванова Г.Е. Медицинская реабилитация в России. Перспективы развития. Вестник восстановительной медицины. 2013; 5: 3–8.
- Боголюбов В.М. Общая физиотерапия: учебник. Москва: Медицина; 1999.
- Розенблюм Ю.З., Фейгин А.А., Корнюшина Т.А. Пути развития офтальмоэргономики. Медицина труда и промышленная экология. 2002; 1(6): 1–5.
- Орловская Л.Е., Мамедов Ю.С. Компьютерный зрительный синдром: клиника и лечение. В кн.: Функциональные методы диагностики и лечения рефракционных нарушений: тез. докл. межд. науч.-практ. конф. Москва; 2010: 70–4.
- Кожухов А.А., Елькина Я.Э., Емельянов Г.А. Физиотерапевтическая коррекция функциональных нарушений зрительной системы у пациентов с аномалиями рефракции. Вестник национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова. 2008; 3(1): 128–9.
- Арутюнова О.В., Манько О.М., Пасечный С.Н. Комплексная методика оперативной и долговременной коррекции функциональных расстройств зрения у авиационных специалистов. Медицина труда и промышленная экология. 2002; 1(6): 32–5.
- Аветисов Э.С. Близорукость. Москва; Медицина: 1999.
- Полунин Г.С., Макаров И.А. Физиотерапевтические методы в офтальмологии. Москва: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2012.
- Шакула А.В., Емельянов Г.А. Математическая модель аккомодационных и субъективных проявлений расстройств психологической адаптации у пациентов зрительно напряженного труда. Вестник восстановительной медицины. 2013; 1: 72–9.

26. Овечкин И.Г., Першин К.Б., Пасечный С.Н. Профилактика функциональных нарушений зрения у перенесших фоторефракционные операции пользователей персональных компьютеров. Часть 2. Методика стимуляции зрительных функций в условиях офтальмологического кабинета. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2003; 3(1): 88–90.
27. Шакула А.В., Емельянов Г.А., Шукин С.Ю. Современные методы физиотерапевтического воздействия на аккомодационно-рефракционную систему глаза. Вестник восстановительной медицины. 2012; 4: 68–72.
28. Оковитов В.В. Методы восстановительной физиотерапии близорукости у летного состава ВВС. Военно-медицинский журнал. 2002; 323(4): 54–7.
29. Ушаков И.Б., Арутюнова О.В., Манько О.М. Комплексная методика оперативной и долговременной коррекции функциональных расстройств зрения у авиационных специалистов. Медицина труда и промышленная экология. 2002; 1(6): 32–5.
30. Овечкин И.Г., Белякин С.А., Кожухов А.А. Основные направления восстановительной офтальмологии в условиях многопрофильного реабилитационного центра. Военно-медицинский журнал. 2005; 327(10): 31–5.
31. Манько О.М. Экспериментально-теоретическое обоснование и разработка комплекса мероприятий по восстановлению функционального состояния зрительного анализатора сотрудников ОМОН, выполняющих служебные обязанности в чрезвычайных ситуациях: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Москва; 2003.
32. Гундорова Р.А., Галчин А.А. Диагностика и коррекция нарушений зрительной системы у профессиональных спасателей. Вестник восстановительной медицины. 2010; 1(3): 14–6.

Functional correction of the eye in operators engaged in extensive visual work from the viewpoint of modern requirements to medical rehabilitation

I.G. Ovechkin, N.N. Agafonov, N.I. Ovechkin, V.E. Yudin

¹Federal Institute of the Professional Development, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russia

²Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

³Federal Moscow State University of the Food Industry, Moscow, Russia

doctoro@mail.ru

The paper considers the basic issues of functional vision correction in patients professionally engaged in visual work who have specific asthenopic complaints. The authors emphasize the need for an integrated approach to visual correction, which should conform to modern requirements and use the approved methods of medical rehabilitation.

Keywords: functional vision correction, visual profile operators, medical rehabilitation

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:90–97

References

1. Kuz'menko M.A., Poteryaeva E.L., Gusarevich O.G., Romeyko V.L. Computer vision syndrome and development of the professional ophthalmopathy of the computer users. Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya. 2010; 1: 31–5. (in Russian).
2. Razumov A.N., Bobrovitskiy I.P. Scientific approach in the rehabilitation medicine conception and actual trends of its realization in the public health service. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2002; 1: 3–9. (in Russian).
3. Razumov A.N., Romashin O.V. Population sanitation – strategic trend of the Russian society. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2004; 2: 12–7. (in Russian).
4. Razumov A.N., Ovechkin I.G. Restorative ophthalmology. Moscow: Voentekhnizdat; 2006. (in Russian).
5. Bobrovitskiy I.P. Methodological aspects of application of the new technology of the assessment of functional reserves in restoration medicine. Kurortnye vedomosti. 2007; 3(42): 8–10. (in Russian).
6. Bobrovitskiy I.P., Lebedeva O.D., Yakovlev M.Yu. Assessment of functional body reserves and detection of risk groups of widespread diseases. Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizkultury. 2011; 6: 40–3. (in Russian).
7. Feygin A.A., Mikhaleva S.P., Korzh T.V. Treatment of visual and general fatigue of computer users. In: Proc. of III All-Russian congress “Professiya i zdorov'e”. Moscow; 2004: 500–1. (in Russian).
8. Shakula A.V., Kozhukhov A.A., El'kina Ya.E. Basic trends of the practical work in the specialized room for the visual rest. In: Proc. of 10 International conference “Sovremennye tekhnologii vosstanovitel'noy meditsiny”. Sochi; 2008: 282–3. (in Russian).
9. Emel'yanov G.A. Correlation between visual and general fatigue of the computer users. In: Proc. of the conference “Sovremennye tekhnologii diagnostiki i lecheniya pri porazheniyakh organa zreniya” Saint Petersburg; 2013: 44. (in Russian).
10. Ponomarenko G.N. Physical methods of treatment. 3th ed. Saint Petersburg: Baltika; 2002. (in Russian).
11. Zaitsev V.P., Aivazian T.A. Assessment of the level of psychological desadaptation of patients with somatic diseases during rehabilitation treatment. New medical technologies. New medical devices. 2008; 9: 12–8. (in Russian).
12. Syrkin L.D., Shakula A.V., Yudin V.E. Basic principles of the assessment of physical reserves restoration Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2011; 1: 24–7. (in Russian).
13. Ovechkin I.G., Yudin V.E., Matvienko V.V., Shakula A.V., Emel'yanov G.A. Accommodative disorders in subjects involved in intensive visual work with symptoms of psychological maladjustment. Russian Ophthalmological Journal. 2014; 7(1): 39–41. (in Russian).
14. Shakula A.V., Emel'yanov G.A., Ovechkin I.G. Methods of the medical restoration of the visual hard working patients with the significant psychological adaptation disorders. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2013; 6: 74–9. (in Russian).
15. Bobrovitskiy I.P., Vasilenko A.M. Principles of the customization and predictability of the restorative medicine. Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny. 2013; 1: 2–6. (in Russian).

16. *Vasilenko A.M.* DENAS-Vertebra – new step of the transdermal electrostimulation. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i LFK.* 2012; 6: 3-8. (in Russian).
17. *Ivanova G.E.* Medical restoration in Russian Federation. Prospects for the development. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2013; 5: 3-8. (in Russian).
18. *Bogolyubov V.M.* General physiotherapy. *Uchebnik.* 3th ed. Moscow: Meditsina; 1999. (in Russian).
19. *Rozenblum Yu.Z., Feygin A.A., Korniyushina T.A.* Ways of development of the ophthalmoergonomics. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2002; 1(6): 1-5. (in Russian).
20. *Orlovskaya L.E., Mamedov Yu.S.* Computer visual syndrome: clinics and treatment. I: Proc. of the conference “Functional methods of refraction disorders diagnostic and treatment”. Moscow; 2010: 70-4. (in Russian).
21. *Kozhukhov A.A., El'kina Ya.E., Emel'yanov G.A.* Physiotherapy correction of the vision system functional disorders of the patients with refraction errors. *Vestnik natsional'nogo mediko-khirurgicheskogo tsentra im. N.I.Pirogova.* 2008; 3(1):128-9. (in Russian).
22. *Arutyunova O.V., Man'ko O.M., Pasechny S.N.* Complex method of operative and consecutive correction of the functional visual disorders of the aviation specialists. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2002; 1(6): 32-5. (in Russian).
23. *Avetisov E.S.* Myopia. Moscow: Meditsina; 1999. (in Russian).
24. *Polunin G.S., Makarov I.A.* Physiotherapy methods in ophthalmology. Moscow: ООО «Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2012. (in Russian).
25. *Shakula A.V., Emel'yanov G.A.* Mathematical model of accommodative and subjective disorders of the psychological adaptation of the hard visual working patients. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2013; 1: 72-9. (in Russian).
26. *Ovechkin I.G., Pershin K.B., Pasechny S.N.* Preventive measures for the functional disorders of the patients treated with photorefractive keratectomy. Part 2. Methods of vision functions stimulations in the ophthalmological room. *Refraktsionnaya khirurgiya i oftal'mologiya.* 2003; 3(1):88-90. (in Russian).
27. *Shakula A.V., Emel'yanov G.A., Shchukin S.Yu.* Contemporary methods of physiotherapy impact on the accommodative-refractive system of the eye. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2012; 4: 68-72. (in Russian).
28. *Okovitev V.V.* Methods of the restorative physiotherapy of the Navy forces myopic patients. *Voenno-meditsinskiy zhurnal.* 2002; 323(4): 54-7. (in Russian).
29. *Ushakov I.B., Arutyunova O.V., Man'ko O.M.* Complex technique of the operative and consecutive correction of the functional visual disorders of the aviation specialists. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya.* 2002; 1(6): 32-5. (in Russian).
30. *Ovechkin I.G., Belyakin S.A., Kozhukhov A.A.* Basic trends of the restorative ophthalmology in the multiprofile hospital. *Voenno-meditsinskiy zhurnal.* 2005; 327(10): 31-5. (in Russian).
31. *Man'ko O.M.* Experimental and theoretical base for the development of the complex approach to the functional condition improvement of policemen visual system: Doctoral diss. of medical sciences. Moscow; 2003. (in Russian).
32. *Gundorova R.A., Galchin A.A.* Diagnostics and correction of the visual system disorders of the professional life-savers. *Vestnik vosstanovitel'noy meditsiny.* 2010; 1(3): 14–6.

Адрес для корреспонденции: 125371 Москва, Волоколамское шоссе, д. 91. ФГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации
Федерального медико-биологического агентства»
doctoro@mail.ru

АЗИДРОП

Азитромицин 15 мг/г – капли глазные



Новинка

Первое антибактериальное средство для
3-дневного лечения глаз



Регистрационный номер: ЛП-002217 от 03.09.2013

1 капля утром / вечером в течение **3** дней

Ваш выбор в качестве терапии первого ряда



ООО «Теа Фарма»
Россия, 121099, Москва,
Смоленская площадь, д. 3
+7(945) 937-84-80

Современные возможности антиVEGF-терапии в лечении заболеваний сетчатки

Т.Д. Охочимская

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — одна из основных причин потери зрения у лиц старше 50 лет. Внедрение в клиническую практику около 10 лет назад антиVEGF-препаратов существенно расширило возможности офтальмологов в лечении данного заболевания. Однако по мере накопления опыта, помимо бесспорных клинических преимуществ, полученных на фоне лечения, выявляется и ряд недостатков, в основном связанных с необходимостью частых повторных инвазивных вмешательств и постоянного врачебного контроля. Это обуславливает актуальность поиска новых лекарственных средств. Описаны результаты клинических исследований безопасности и эффективности ранибизумаба и афлиберцепта в терапии влажной формы ВМД. Препарат афлиберцепт для интравитреального введения в Российской Федерации пока не зарегистрирован.

Ключевые слова: сосудистый эндотелиальный фактор роста, VEGF, возрастная макулярная дегенерация, лечение, ранибизумаб, афлиберцепт.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:98–102

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое прогрессирующее заболевание макулярной зоны сетчатки, приводящее к потере центрального зрения. По данным Всемирной организации здравоохранения, число случаев ВМД во всем мире составляет 31,9 млн [1].

ВМД обычно поражает пациентов в возрасте 50 лет и старше, является основной причиной инвалидности по зрению [2]. Без лечения или в случае неадекватной терапии заболевание может привести к необратимой потере центрального зрения. Так, 50 % всех случаев полной потери центрального зрения имеют причиной влажную форму ВМД [3]. В некоторых случаях заболевание развивается быстро, приводя к потере центрального зрения на одном или обоих глазах в течение нескольких месяцев.

ВМД оказывает существенное влияние на повседневную деятельность и качество жизни пациентов, повышает риск травм, обострения сопутствующих заболеваний или других патологических состояний, а также обуславливает необходимость дополнительного ухода [4, 5]. Ключевым фактором в патогенезе влажной формы ВМД является сосудистый эндотелиальный фактор роста (Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF), а также плацентарный фактор роста (Placental Growth Factor, PlGF). Избыточная активация рецепторов фактором VEGF-A может приводить к патологической неоваскуляризации и избыточной проницаемости сосудов. PlGF может проявлять синергизм с VEGF-A в отношении этих процессов, а также способ-

ствует лейкоцитарной инфильтрации и развитию воспалительной реакции сосудов.

Лекарственные препараты, действие которых основано на подавлении VEGF, за последние десять лет применения оказали существенное влияние на исходы заболевания. Результаты исследований ингибиторов VEGF показали, что частота развития необратимых нарушений зрения вследствие ВМД в некоторых странах уменьшилась [6].

Частота заболевания увеличивается с возрастом. Так, риск развития ВМД в течение 5 лет при исходном отсутствии патологических изменений сетчатки у пациентов в возрасте 55–59 лет составляет 0,7 %, в то время как в возрастной группе 80 лет и старше этот показатель возрастает до 22,5 %. Риск прогрессирования ВМД до поздних стадий в течение 5-летнего периода зависит от стадии заболевания (ранней или промежуточной), а также наличия крупных друз (≥ 125 мкм) на одном или обоих глазах. У пациентов в возрасте 80 лет и старше при наличии мягких друз и патологии пигментного эпителия риск развития терминальной стадии заболевания в течение 5 лет максимален и составляет 42 % [7–9].

Национальным институтом глаза (США) была разработана упрощенная шкала оценки риска развития поздних стадий ВМД. Степень риска определяют по результатам клинического исследования и относительно простых фотографических процедур (рис. 1). Диагностически значимым является наличие либо отсутствие двух характерных признаков ВМД, которые легко выявить клинически: размер

друз и патология слоя пигментного эпителия. Степень выраженности обоих признаков определяет риск развития терминальной стадии заболевания. Факторы риска суммируют для обоих глаз и оценивают с помощью 5-ступенчатой шкалы (0–4) с возрастанием примерного 5-летнего риска развития поздних стадий ВМД по меньшей мере на одном глазу [10, 11].

Если рассматривать всю когорту больных ВМД, то у большинства (около 85 %) диагностируется сухая форма заболевания. На начальных стадиях ВМД заболевание обычно развивается медленно, и пациенты отмечают незначительные изменения зрения. Резкое снижение зрения наступает на поздних стадиях заболевания, которые могут манифестировать по типу сухой формы (географическая атрофия) и влажной формы [13, 14] (рис. 2). У пациентов, страдающих сухой формой ВМД, возможно развитие влажной формы (в ходе одного исследования у 11 % пациентов с географической атрофией в обоих глазах в течение 4 лет развилась влажная форма ВМД) [15]. Доля влажной формы в структуре общей заболеваемости ВМД относительно невелика — около 15 %, однако именно на эту форму приходится большая часть пациентов со значительным снижением зрения. Иногда влажная форма ВМД быстро (в течение нескольких дней или месяцев) приводит к потере центрального зрения в одном или обоих глазах [13]. Именно на этой форме заболевания сконцентрировано в последние годы внимание мировой офтальмологической общественности, направленное на развитие новых терапевтических стратегий лечения [14, 16, 17].

Подходы к лечению влажной ВМД. Роль антиVEGF-терапии. Вплоть до конца 90-х годов прошлого столетия лазерная фотокоагуляция была единственным и широко используемым методом лечения влажной формы ВМД. В настоящее время фотокоагуляция применяется довольно редко и только при наличии классических мембран, имеющих четкие контуры, локализованных экстрафовеолярно, и при отсутствии геморрагической активности. Такие пациенты составляют менее 12 % всех впервые выявленных случаев влажной формы ВМД [18].

Ингибиторы VEGF за последние десять лет применения существенно изменили исходы ВМД. Результаты, полученные в ходе исследований в популяциях, показали, что частота развития слепоты вследствие ВМД в некоторых странах уменьшилась.

В Дании частота полной потери зрения у пациентов

в возрасте >50 лет, страдающих влажной формой ВМД, снизилась с 52,2 случая на 100 тыс. населения в год в 2000 г. до 25,7 случая в 2010 г. В целом это соответствует уменьшению показателя примерно на 50 % и по большей части относится к периоду после 2006 г., когда было начато интравитреальное введение ингибиторов VEGF [19].

В других развитых странах прослеживается аналогичная тенденция. В 2004 г. интравитреальная антиVEGF-терапия была одобрена в Израиле в качестве терапии первой линии влажной формы ВМД. Активное применение данного вида лечения в рамках свободного доступа к здравоохранению страны показывает хорошие результаты. Частота вновь диагностированной полной потери зрения снизилась с 33,8 случая на 100 тыс. населения в год в 1999 г. до 16,6 случая в 2008 г. [20].

По результатам исследования, проведенного в Великобритании, частота нарушений зрения вследствие ВМД снизилась с 36,4 в 2005 г. до 24,8 случая на 100 тыс. населения в год в 2010 г. По большей части это обусловлено уменьшением частоты потери зрения у пациентов с влажной формой ВМД (с 22,5 до 13,7 случая на 100 тыс. населения в год), что связано с началом интравитреального введения ингибиторов VEGF в 2008 г. [21].

К настоящему времени в клинических исследованиях изучены три ингибитора VEGF: бевацизумаб, ранибизумаб и афлиберцепт.

Бевацизумаб — это рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело, изначально разработанное для лечения онкологических заболеваний. Оно обладает высокой аффинностью к молекуле VEGF-A и ингибирует ее связывание с рецепторами VEGF-R1 и VEGF-R2. При использовании бевацизумаба для лечения влажной ВМД препарат используют вне зарегистрированных показаний [22].

Применение ранибизумаба, гуманизированного оптимизированного Fab-фрагмента мышинных гибридных антител, для лечения влажной формы ВМД значительно изменило подходы к ведению данного заболевания. Результаты клинических исследований показали существенное улучшение зрения у пациентов, ежемесячно получавших фиксированную дозу ранибизумаба [23].

Для получения наилучших клинических результатов необходимо вводить препарат ежемесячно, что продемонстрировали исследования MARINA и ANCHOR — ежемесячное введение ранибизумаба приводило к су-

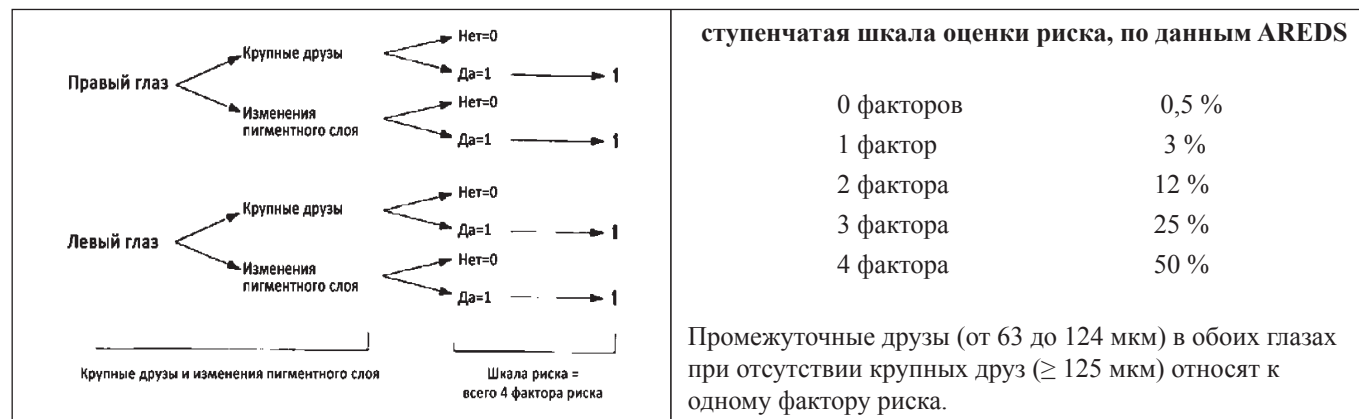


Рис. 1. Шкала оценки риска развития поздних стадий ВМД.



Рис. 2. Стадии ВМД.

существенному улучшению клинических (острота зрения) и анатомических исходов заболевания (показатели толщины сетчатки и объем субретинальной экссудации по данным оптической когерентной томографии — ОКТ) [24, 25].

В ходе двух параллельных исследований проводили прямое сравнение эффективности бевацизумаба и ранибизумаба. Результаты исследований CATТ и IVAN показали, что эффективность и безопасность обоих препаратов, оцененные через 24 месяца, различались незначительно. В исследовании CATТ прослеживалась некоторая тенденция к более высокой эффективности фиксированного ежемесячного введения по сравнению с введением препарата по необходимости (2,4 буквы в течение 2 лет). Частота смерти или атеротромботических явлений не различалась в обеих группах лечения, однако получено статистически значимое увеличение риска серьезных нежелательных явлений (на 30 %) в группе лечения бевацизумабом, в отличие от группы, получавшей ранибизумаб (скорректированное отношение рисков 1,30, 95 % ДИ, 1,07–1,57, $p = 0,009$) [25–27].

Результаты клинических исследований показали, что схема антиVEGF-терапии с фиксированным ежемесячным введением ранибизумаба (или бевацизумаба) является высокоэффективной и приводит к повышению остроты зрения в течение 12 мес.

Однако необходимость ежемесячного введения препарата существенно повышает нагрузку на лечащих врачей, пациентов, лиц, осуществляющих уход за больными, и систему здравоохранения в целом. Ведение большого числа пациентов, ежемесячно получающих лечение, является крайне затратным и проблематичным.

В результате были предложены и исследованы альтернативные схемы лечения, которые помогли бы ослабить бремя ежемесячного обследования и лечения, сохраняя при этом эффективность схем ежемесячного введения антиVEGF-препаратов. Эти схемы включают в себя удлинение интервала между введениями препарата до 3 месяцев, терапию «по необходимости» (*pro re nata*, PRN).

Предпосылкой для изучения стратегии терапии PRN были данные, свидетельствующие о том, что у некоторых пациентов в ходе клинических исследований были получены хорошие клинические результаты и при более редком введении антиVEGF-препаратов. Несмотря на то, что в ходе исследования PrONTO (небольшое исследование, в дизайне которого был ряд ограничений) были получены многообещающие результаты, которые

позволили высказать предположение об эффективности терапии ранибизумабом в режиме PRN, последующие, более крупные исследования с улучшенным дизайном не подтвердили эффективность предложенной схемы. Большинство данных свидетельствуют о том, что антиVEGF-терапия в режиме PRN, даже при условии тщательного ежемесячного контроля, является менее эффективной стратегией по сравнению со схемой фиксированного ежемесячного введения препарата [28–31].

Схема лечения PRN обычно включает в себя начальную нагрузочную фазу в виде трех ежемесячных введений препарата, которая затем сменяется

ежемесячным наблюдением для решения вопроса о повторном курсе лечения. Такое решение принимается в случае снижения остроты зрения или ухудшения показателей ОКТ-исследования, а также клинических данных (например, появление геморрагической активности, новых экссудатов). Таким образом, пациент все равно должен посещать клинику один раз в месяц, однако лечение назначается только при необходимости.

Как показывает практика, такая схема лечения опаздывает за развитием заболевания, так как лечение назначают уже после ухудшения зрения или анатомических показателей (по данным ОКТ). При назначении лечения по схеме PRN ухудшение течения заболевания развивается раньше, чем вводится препарат.

Стратегия лечения PRN оказалась эффективной только в тех клинических исследованиях, в которых выполняли строгий ежемесячный контроль и определяли жесткие критерии для повторного курса терапии [32, 33]. Однако в реальной клинической практике ежемесячное наблюдение за пациентами часто оказывается невыполнимым, т. к. пациенты начинают реже посещать врача, в результате проходят обследование нерегулярно, получают недостаточное количество инъекций, что приводит к ухудшению клинических результатов [29, 34–36]. Кроме того, увеличивается интервал между инъекциями за счет времени ожидания результатов обследования.

В последние годы предложен новый ингибитор ангиогенеза — афлиберцепт, который блокирует все изоформы VEGF-A и PlGF, при этом обладает большей аффинностью к VEGF, чем у нативных рецепторов. Афлиберцепт связывает VEGF очень плотно (стехиометрия связывания 1:1) и предотвращает активацию клеточных поверхностных рецепторов. В отличие от антител (ранибизумаб и бевацизумаб), афлиберцепт образует стабильные инертные комплексы с VEGF [37].

Эффективность и безопасность афлиберцепта при влажной форме ВМД оценена в двух многоцентровых рандомизированных исследованиях с активным контролем III фазы VIEW-1 и VIEW-2 [38, 39].

Основной целью исследований было сравнение стандартной терапии (ранибизумаб по 0,5 мг ежемесячно) с двумя дозами (по 2 и по 0,5 мг) интравитреального афлиберцепта и 2 режимами (ежемесячных инъекций и инъекций каждые 2 месяца после 3 первоначальных ежемесячных инъекций). На протяжении первых 52 недель пациенты получали интравитреальные

инъекции в фиксированном режиме (ранибизумаб по 0,5 мг каждые 4 недели, афлиберцепт по 2 мг каждые 4 недели, афлиберцепт по 0,5 мг каждые 4 недели или афлиберцепт по 2 мг каждые 8 недель после 3 первоначальных ежемесячных инъекций). В период с 52-й по 96-ю неделю пациенты получали тот же препарат и в той же дозировке, что и раньше, но в режиме PRN в соответствии с установленными критериями.

Все терапевтические режимы с применением афлиберцепта и ранибизумаба одинаково эффективно способствовали улучшению остроты зрения, которая возросла в среднем на 8,3–9,3 буквы и 6,6–7,9 по шкале ETDRS по сравнению с исходными значениями, соответственно, после 52-й и 96-й недель терапии. Достигнутое улучшение остроты зрения сохранялось у 94,4–96,1 % пациентов после 52 и у 91,5–92,4 % после 96 недель терапии. Однако для достижения сопоставимых результатов пациентам, получавшим афлиберцепт 2 мг один раз в два месяца, потребовалось ввести в среднем на 5,3 инъекции меньше, чем пациентам, ежемесячно получавшим ранибизумаб [38, 39].

Профили безопасности интравитреальных инъекций ранибизумаба и афлиберцепта были благоприятными и сопоставимыми на протяжении всего периода исследований. Никаких неожиданных реакций, которые указывали бы на угрозу безопасности, на фоне интравитреальных инъекций не наблюдалось.

В целом результаты исследований VIEW подтверждают целесообразность применения афлиберцепта каждые 8 недель без снижения эффективности. Результаты, полученные в фазе активного наблюдения исследований VIEW, свидетельствуют о возможности увеличить интервал между введениями препарата после 52 недель, исходя из результатов остроты зрения и анатомических показателей [38, 39].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность изучения проблемы возрастной макулярной дегенерации связана с широким распространением этого заболевания, а также с драматичностью его исходов — развитием слепоты и слабовидения при отсутствии своевременного лечения. Изучение патогенеза заболевания, выявление роли ростовых факторов в его развитии обусловило внедрение в клиническую практику в последнее десятилетие новой группы лекарственных средств — препаратов антиVEGF-терапии, что позволило существенно улучшить прогноз заболевания, функциональные показатели и качество жизни пациентов. В настоящее время на территории РФ для лечения влажной формы ВМД зарегистрирован только один препарат — ранибизумаб, который считают золотым стандартом терапии. Однако по мере накопления опыта, помимо бесспорных клинических преимуществ, полученных на фоне лечения, выявляется и ряд недостатков, в основном связанных с необходимостью частых повторных инвазивных вмешательств и постоянного врачебного контроля. Это обуславливает актуальность поиска новых лекарственных средств, по возможности обладающих более пролонгированным действием. В этом отношении перспективной разработкой представляется афлиберцепт.

Литература/References

1. World Health Organization. The Global Burden of Disease: 2004. Update 2008. Available at http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/GBD_report_2004update_full.pdf. Accessed May 28, 2013.

2. National Eye Institute. NIH Senior Health. Age-related Macular Degeneration. 2011. Available at <http://nihseniorhealth.gov/agerelatedmaculardegeneration/agerelatedmaculardegenerationdefined/01.html>. Accessed May 28, 2013.
3. National Eye Institute. National Institutes of Health. Facts about age-related macular degeneration. 2012. Available at http://www.nei.nih.gov/health/maculardegen/armd_facts.asp. Accessed March 11, 2012.
4. de Jong P.T. Age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006; 355(14):1474–85.
5. Mitchell J., Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. Health Qual Life Outcomes. 2006; 4:97.
6. Soubrane G., Cruess A., Lotery A., et al. Burden and health care resource utilization in neovascular age-related macular degeneration: findings of a multicountry study. Arch Ophthalmol. 2007; 125(9):1249–54.
7. Skaat A., Chetrit A., Belkin M., Kinori M., Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. Am J Ophthalmol. 2012; 153(2):214–21.
8. Birch D.G., Liang F.Q. Age-related macular degeneration: a target for nanotechnology derived medicines. Int J Nanomedicine. 2007; 2(1):65–77.
9. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. Lancet. 2012; 379(9827):1728–38.
10. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Age-Related Macular Degeneration PPP - Updated October 2011. Available at <http://one.aao.org/preferred-practice-pattern/age-related-macular-degeneration-ppp-2015>.
11. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. Arch Ophthalmol. 2001; 119(10):1417–36.
12. Ferris F.L., Davis M.D., Clemons T.E., et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 18. Arch Ophthalmol. 2005; 123(11):1570–74.
13. Zhang K., Zhang L., Weinreb R.N. Ophthalmic drug discovery: novel targets and mechanisms for retinal diseases and glaucoma. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11(7):541–59.
14. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am J Ophthalmol. 2008; 145(2):239–48.
15. Nowak J.Z. Age-related macular degeneration (AMD): pathogenesis and therapy. Pharmacol Rep. 2006; 58(3):353–63.
16. Sunness J.S. The natural history of geographic atrophy, the advanced atrophic form of age-related macular degeneration. Mol Vis. 1999; 5:25.
17. Ophthotech. Positive results from phase 2b study of Ophthotech's novel anti-PDGF combination agent Fovista to be presented at AAO retina subspecialty day. October 24, 2012.
18. Oliver S.C.N., Ciardella A.P., Ferrara D.C., Slakter J.S., Yannuzzi L.A. Indocyanine green angiography in age-related macular degeneration. In: Lim J., ed. Age-related Macular Degeneration. Second Edition. Informa Healthcare; 2007:159–70.
19. Bloch S.B., Larsen M., Munch I.C. Incidence of legal blindness from age-related macular degeneration in Denmark: Year 2000 to 2010. Am J Ophthalmol. 2012; 153(2):209–13.
20. Skaat A., Chetrit A., Belkin M., Kinori M., Kalter-Leibovici O. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. Am J Ophthalmol. 2012; 153(2):214–21.
21. Rostron E., McKibbin M. Visual impairment certification secondary to ARMD in Leeds, 2005–2010: is the incidence falling? Eye [Lond]. 2012; 26(7):933–936.
22. Нероев В.В., Рябина М.В., Чиковани К.Р., Нероева Н.В. Современные представления и подходы к лечению возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2008; 1:6–9.
23. Нероев В.В., Рябина М.В., Чиковани К.Р., Нероева Н.В. Modern approaches to the treatment of age-related macular degeneration. Russian Ophthalmological Journal. 2008; 1:6–9. (in Russian).
24. Нероева Н.В. Современные методы лечения неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. Автореф. дис..... канд. мед. наук. М.; 2010.
25. Нероева Н.В. Modern methods of the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Candidate med. sci. diss. Moscow; 2010 (in Russian).
26. Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S., et al. MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2006; 355(14):1419–31.
27. Brown D.M., Michels M., Kaiser P.K., et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. Ophthalmology. 2009; 116:57–65.
28. Regillo C.D., Brown D.M., Abraham P., et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. Am J Ophthalmol. 2008; 145(2):239–48.
29. Martin D.F., Maguire M.G., Ying G.S., Grunwald J.E., Fine S.L., Jaffe G.J. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2011; 364(20):1897–908.
30. Chakravarthy U., Harding S.P., Rogers C.A., et al. The IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-

- related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012; 119(7):1399-411.
29. *Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., Fung A.E., et al.* A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTOnet Study. *Am J Ophthalmol*. 2009; 148(1):43-58.
 30. *Cohen S.Y., Mimoun G., Oubrahim H., et al.* LUMIERE Study Group. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina*. 2013; 33(3):474-81.
 31. *Finger R.P., Wiedemann P., Blumhagen F., Pohl K., Holz F.G.* Treatment patterns, visual acuity and quality-of-life outcomes of the WAVE study - A noninterventional study of ranibizumab treatment for neovascular age-related macular degeneration in Germany. *Acta ophthalmologica*. 2012:1-7.
 32. *Kumar A., Sahni J.N., Stangos A.N., Campa C., Harding S.P.* Effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration using clinician-determined retreatment strategy. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(4):530-3.
 33. *Holz F.G., Amoaku W., Donate J., et al.* Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology*. 2011; 118(4):663-71.
 34. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364:1897-1908.
 35. *Tadayoni R., Holz F., Heah T., Heldner S.* and the Aura Steering Committee F. Retrospective analysis of the real-world utilization of ranibizumab in wAMD. *Acta Ophthalmologica*, 2012; 90: 0. doi: 10.1111/j.1755-3768.2012.3666.
 36. *Fung A.E., Lalwani G.A., Rosenfeld P.J., et al.* An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143(4):566-83.
 37. *Holash J., Davis S., Papadopoulos N., et al.* VEGF-trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002; 99(17): 11393-8.
 38. Schmidt-Erfurth U., Kaiser P.K., Korobelnik J.F., et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ninety-Six Week Results of the VIEW Studies. *Ophthalmology* 2014 Jan; 121(1):193-201.
 39. *Heier J.S., Brown D.M., Chong V., et al.* VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119: 2537-48.

Статья подготовлена при поддержке А/О Байер,
107113, Россия, Москва, 3-я Рыбинская ул., 18, стр. 2.
Тел. +7 495 2311200, Факс: +7 495 2311202

Modern opportunities of anti-VEGF therapy in the treatment of retinal diseases

T.D. Okhotsimskaya

Moscow Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Russia

Age-related macular degeneration is a leading cause of vision loss in people over 50 years. Anti VEGF therapy, introduced into clinical practice about 10 years ago, significantly improved the ophthalmologists, possibilities of treating the disease. As shown by clinical experience, the therapy though beneficial on the whole, revealed a number of drawbacks, primarily related to the need for frequent repeated invasive procedures and constant medical supervision. This accounts for the need to search for new drugs. The paper discusses the results of clinical studies on safety and efficacy of ranibizumab and aflibercept in the treatment of the wet form of AMD. Aflibercept solution for intravitreal injection has not been registered in the Russian Federation yet.

Keywords: Vascular Endothelial Growth Factor, VEGF, age related macular degeneration, AMD, treatment, Ranibizumab, aflibercept

Russian Ophthalmological Journal, 2015; 1:98-102

Адрес для корреспонденции: 105062 Москва, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19; ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России
tata123@inbox.ru

Early German-Russian Cooperation in Ophthalmology

Gregor Wollensak¹, Felix Muchamedjarow², Elena Iomdina³

¹ Department of Ophthalmology Augen-MVZ Lausitz, Department of Ophthalmology Carl-Thiem-Klinikum Cottbus, Germany

² Department of Ophthalmology MEG, Senftenberg, Germany

³ Helmholtz Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

German-Russian cooperation in ophthalmology has a long tradition. Already in the 18th century the German oculist Joseph Jacob von Mohrenheim worked in St. Petersburg and in the first half of the 19th century other German ophthalmologists like Theodor Hildebrandt, Friedrich Haas and Theodor Lerche followed. This early scientific and cultural exchange was facilitated by the influence and dynastic connections of the German-born Empresses Catharine the Great (1729–1796) and Alexandra Fedorovna (1798–1860), the presence of so-called Baltic Germans in the Russian Empire and the high quality of the mainly German speaking University of Dorpat. The cooperation was further intensified especially after the invention of the direct ophthalmoscope by Hermann von Helmholtz in 1850 so that numerous Russian ophthalmologists like e. g. Leonid Bellarminov, Alexander Ivanov, and Max Mandelstamm went to Germany for training in ophthalmology, mostly to Albrecht von Graefe in Berlin, Hermann von Helmholtz in Heidelberg and Alexander Pagenstecher in Wiesbaden. The common roots of early German and Russian ophthalmology are a good inspiration for continued unbureaucratic and close German-Russian cooperation in ophthalmology for the mutual benefit.

Ключевые слова: history, Russia, ophthalmology, Dorpat, von Graefe, Pagenstecher, Helmholtz.

Russian Ophthalmological Journal 2015; 1:103–110

In the 19th century ophthalmology has developed as a medical specialty independent of surgery. This was mainly due to the introduction of the direct ophthalmoscope by Hermann von Helmholtz in 1850 and indirect ophthalmoscopy by Christian Ruete in 1852 which allowed a much better differentiation of ocular diseases and increased tremendously the spectrum of eye diseases starting the so-called golden age of ophthalmology [1].

Modern ophthalmological science and infrastructure in the imperial Russia of the 19th century was improved significantly in close German-Russian cooperation and exchange of people and ideas [2]. At the time, the university of Dorpat (today Tartu in Estonia) was part of the Russian empire and played a pivotal role in the education of Baltic German and also Russian doctors.

The most popular 'training centers' in Germany for ophthalmologists from abroad were available with Helmholtz in Heidelberg, Alexander Pagenstecher in Wiesbaden and Albrecht von Graefe in Berlin (Fig. 1, 2). Interestingly, Albrecht Graefe's nobility title 'von' had been originally granted to his father Carl Ferdinand von Graefe, who also was a famous surgeon and ophthalmologist at the Charité in Berlin, by the Russian Tsar Nicholas I in 1826 as a Polish hereditary nobility title [3]. Remarkably, the Russian connection to Pagenstecher was also facilitated by dynastic relationships of the dukes of Nassau because Adolf von Nassau was married to the Russian princess Elizaveta Michailovna, the niece of Tsar Nicholas I. In memory of his Russian wife, who died on January 28, 1845 at the birth of her first child, Adolf ordered a Russian-Orthodox church to be erected in Wiesbaden [4].

The close German-Russian exchange had already begun under the Empress Catherine II (1729–1796) who originally came from Germany and was born in Stettin (now Poland). German was common at the Russian court similar like French at the Prussian court. Catherine the Great already invited various doctors from Germany, especially after the conquest of the Crimea from the Turks. She also admired and contacted the famous anatomist Justus von Loder who later settled in Moscow and built up a new anatomic theater and brought with him a vast collection of anatomic specimens which also inspired the young Nikolaj Pirogov, one of the most famous Russian doctors.

In the following, we try to give an overview of the most important personalities that were part of early German-Russian cooperation in ophthalmology.

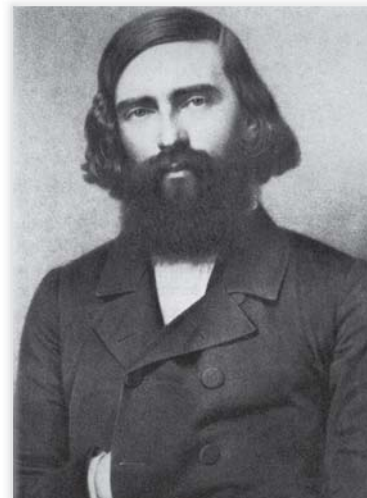


Fig. 1. Albrecht von Graefe (1828–1870).



Fig. 2. von Graefe's private eye clinic in former Karlstrasse 46 in Berlin (now Reinhardtstrasse).



Fig. 3. Joseph Jacob von Mohrenheim (1756–1797)



Fig. 4. Friedrich Joseph Haas monument in front of the 'Haasovka' in Moscow (1780–1852)

1. German ophthalmologists working in Russia

In this section German ophthalmologists working in Russia and ophthalmologists with immigrated German ancestors are included.

Joseph Jacob von Mohrenheim [5, 6] (Fig. 3) was born in Vienna on March 15, 1756. He was the first child of the ten children of the rich merchant Johann Mohrenheim who had originally come to Vienna from Istanbul. His godmother was the Austrian Empress Maria Theresia. His mother Maria Anna originally was of Circassian origin from the Black Sea region and had been sold as a Christian slave to a Turkish merchant in Istanbul by Turkish slave traders. After 7 years in the merchant's household, she fled into the shelter of a cloister of the Trinitarian order in Istanbul who bought her free with 819 guilders and took her to Vienna where in 1745 the Austrian Empress Maria Theresia adopted her and gave her 'Türkenkind' (child from Turkey) the name Anna Maria Königin [5].

Joseph Jacob von Mohrenheim was trained in Vienna in the so-called 'old Vienna school' tradition. He learnt surgery and gynecology/obstetrics. Finally, he was trained in ophthalmology and cataract surgery by Joseph Barth (1746–1818) who himself had been invited by the Empress Maria Theresia from Malta to Vienna to learn cataract extraction from the migratory oculist Baron Michel von Wenzel.

Between 1780 and 1783 Mohrenheim published two large books called 'Beobachtungen verschiedener chirurgischer Vorfälle' (Observations of various surgical cases) and 'Wienerische Beyträge zur Arzneykunde, Wundarzneykunst und Geburtshilfe' (Viennese contributions on medical, surgical and obstetric science) in which he also included several case reports of cataract surgery. In anatomic nomenclature, the fossa infraclavicularis is also called 'fossa Mohrenheim' because of his work on a clamp to compress the subclavian artery.

In 1783, Mohrenheim moved to St. Petersburg on an invitation by the Russian Empress Catherine II. Here he practiced ophthalmology and gynecology/obstetrics. In 1789, his thesis 'Dissertatio sistens novam conceptionis atque generationis theoriam' (Dissertation on the new theory of conception and generation) was accepted in Königsberg. As the director of a school for the midwives he wrote a book entitled 'Über die Entbindungskunst' (On obstetrics) and 'Ueber die Krankheiten der Schönen' (On the diseases of the beautiful). As far as ophthalmology is concerned there is an interesting report by the Austrian doctor Thomas Dussik about an operation of a recurrent pterygium by von Mohrenheim's on the count Razumovsky in Moscow in 1784 who had been operated

16 years before by the Baron von Wenzel [6]. In 1790, Mohrenheim was nobilitated by the Austrian Emperor Joseph II (1765–1790). Mohrenheim's grandson Arthur Pavlovitch von Mohrenheim was Russian ambassador in London and Paris where he helped to organize the alliance between France and Russia in 1894. Joseph Jacob von Mohrenheim died in St. Petersburg on November 17, 1797.

Joseph Ernst Grubi [7, 8] was born in 1775. Originally from Erlangen he became the first teacher of ophthalmology at the medical-surgical academy in St. Petersburg in 1818. He taught ophthalmology in the tradition of Joseph Beer from Vienna. Grubi died on July 4, 1834.

Theodor Hildebrandt [2, 8] was born in Worms in 1773. He studied at the medico-surgical academy in Moscow from 1786 to 1792. In 1804 he became professor of surgery at Moscow University. In this position he was the first to lecture on ophthalmology in Moscow which was later continued by Alexander Ewenius. Hildebrandt died in 1845.

Friedrich Joseph Haas (Fig. 4) was born on August 10, 1780 in Munstereifel, Germany was a son of a pharmacist [9, 10]. He studied medicine in Göttingen and also attended ophthalmology lectures by the famous ophthalmologist Karl Himly. On July 20, 1805 he received his doctorate under the Dean August Gottlieb Richter who also was a prominent surgeon and ophthalmologist. From 1805 to 1806 he was trained in ophthalmology by Johann Adam Schmidt (1759–1809) in Vienna. On invitation by the princess Repnin née Comtesse Razumovsky Haas travelled to Moscow departing on February 11, 1806. In Moscow he swiftly achieved a remarkable medical career. Starting in 1806 he became the personal doctor of princess Repnin, managed an ophthalmology practice and took care of ophthalmic affections of patients of the Preobrazhensky-house for the poor. In 1807, he became the head of the Imperial Paul's hospital and remained in this position until 1812. In 1808 he received the medal of Saint Vladimir of the IVth class and hereditary nobility. In 1814, he accompanied the Russian army as a military field surgeon at its campaign to Paris. In 1827, he became the town physician of Moscow but had to resign in 1826 after an intrigue. Also in 1826 he succeeded in confining an epidemic eye infection amongst the soldiers of the capital and he became member of the founding committee of Moscow's eye hospital which had to be built because the old hospital had been destroyed by fire in 1812.

In 1828, Haas became the director of Moscow's prison committee a position he held until his death. This appointment changed his life becoming a benefactor of the poor and prisoners so that he was



Fig. 5. Theodor H.W. Lerche
(1791–1847)



Fig. 6. Robert Blessig
(1830–1880)



Fig. 7. The main building of the University of Tartu (formerly Dorpat), Estonia

finally called the 'holy doctor of Moscow'. In 1829, he became the medical chief of all prison hospitals. He recognized the grievances and cruelty of the prison system. Therefore, he organized several important reliefs for the convicts. In 1832 he achieved the abolition of iron chains for handicapped prisoners, in 1833 the abolition of the iron rod which kept the chains of several prisoners together. In 1836, he insisted on the introduction of leather cushioning of the iron hand cuffs and founded a school for the children of convicts. From 1840–1843 he was the medical director of Catherine's hospital for female prisoners and homeless in Meshchanskaya Street. In 1845, he became medical director of the police hospital for the homeless, the Alexander's hospital, which was later called 'Haasovka' and is still used by the Institute for Hygiene today and lies in the Maly Kazeny Lane no. 5. On August 28, 1852 Haas died from an infection and was buried on the Vvedensky-cemetery in eastern Moscow. Haas was remembered also in literature later on for example in Dostoyevsky's book 'The idiot'. Today the German high school in Moscow on Prospekt Vernadskogo is called after Haas.

Theodor Heinrich Wilhelm Lerche (fig. 5) [8, 11] was born in Trautenstein in the Harz on February 25, 1791. He attended high school in Blankenburg, studied medicine at the university of Dorpat from 1809–1812 and received his doctorate in 1812. From 1813–1814 he was a regiment doctor in the imperial Russian-German legion which had been set up in 1812 by Tsar Alexander I and in which also Carl von Clausewitz served. As a child he sustained a serious injury to one eye which became blind. Therefore, he developed a special interest in eye diseases and was later trained in ophthalmology by Georg Joseph Beer (1763–1821) in Vienna. After his return to St. Petersburg in 1815 he became a doctor in the Obukhov-hospital, opened a private practice in 1816 and worked as the director of the eye clinic 'Institut für an Augenkrankheiten leidende Arme' (Institute for the Poor Suffering from Eye Diseases) from 1816–1823. In 1819, he founded together with ten colleagues the 'Deutscher Ärztlicher Verein' (German Medical Society). In 1824, he founded a private eye clinic in St. Petersburg, which he headed until 1847. In 1835, he organized the measures that were taken to constrain an epidemic of 'Egyptian ophthalmia' in the Russian army for which he was appointed personal court ophthalmologist of the Tsar Nicholas I (1796–1855). He also received the Russian honorary titles 'Kollezhschij Sovetnik' (Collegiate Councilor), 'Dejstvitelnyi Statskij Sovetnik' (Actual State Councilor) and 'Tajnyj Sovetnik' (Privy Councilor), the St. Vladimir order (3rd class), the St. Anna order (2nd class) and hereditary nobility in 1836. Lerche wrote several scientific publications in German language including

trachoma in 'Ueber die sogenannte ägyptische Ophthalmie, welche in dem Jahre 1832 und 1833 in dem in St. Petersburg casernirten 1. Lehr-Carabiner-Regiment grassierte' (On the so-called Egyptian ophthalmia which raged in the 1. drill-carbine-regiment in St. Petersburg's caserns) and an earlier paper in 1823 on night blindness associated with intestinal infection in the general population of St. Petersburg [11]. He died in St. Petersburg on October 9, 1847 and was buried on Volkovo Lutheran cemetery. His son *Wilhelm Georg Ludwig Lerche* born in 1817 also became an ophthalmologist and was the director of the same eye clinic in St. Petersburg from 1850 until his death in 1863 [8].

Karl Heinrich von Thielmann [8, 11] was born in Nicolai, Silesia on December 7, 1802. From 1823 to 1827 he studied medicine in Breslau and received his doctorate with the thesis entitled 'Veterum opiniones de angiologia atque sanguinis motu' (The opinions on angiology and blood movement in antiquity) about the concept of blood circulation in antiquity from the University of Dorpat in 1832. From 1827 to 1831 he was the personal teacher of the children of Lerche, the director of the eye clinic in St. Petersburg. From 1832 to 1833 he was the navy doctor of the 18th flotilla equipage, from 1833–1837 a doctor in the navy hospital in Oranienbaum (today Lomonosov) near St. Petersburg, from 1837–1868 the chief doctor at the Petropavlovsk-hospital in St. Petersburg, from 1845 the director of the Laval children asylum, from 1851 the honorary ('emeritus') personal oculist [12] at the court of Tsar Nicholas I (1796–1855) and from 1868 in private practice. He received the title of 'Statskij Sovetnik' (State Councilor) (1848), 'Dejstvitelnyi Statskij Sovetnik' (Actual State Councilor) (1855) and 'Tajnyj Sovetnik' (Privy Councilor). He wrote about 60 publications mostly in German language and was a cofounder of the 'Medicinische Zeitung Russlands' (Medical Journal of Russia) which appeared weekly in St. Petersburg. He died in Saint Petersburg on August 14, 1872 and was buried on the Volkovo Lutheran cemetery.

Georg Adelman [8] was born in Fulda on June 28, 1811. He studied medicine in Würzburg and Marburg where he received his doctorate in 1832. He was habilitated in surgery in Marburg in 1837. In 1841 he became professor of surgery and ophthalmology in Dorpat. There he managed the department of ophthalmology until 1867. He died in Berlin on July 6, 1888.

Eduard Raehlmann [8] was born on March 19, 1848 in Ibbenbüren in Germany. He studied medicine in Würzburg, Halle,

Strasbourg and received his doctorate for the thesis 'Ueber Farbenempfindung in den Peripherischen Netzhautparthieen in Bezug auf normale und pathologische Brechungszustände' (On color sensation in the peripheral retina in relation to normal and pathologic refractive disorders) in 1872. From 1875–1879 he was lecturer (Privatdozent) under Alfred Graefe in Halle and in 1879 was appointed the professor and director of the eye clinic in Dorpat where he remained until 1900. His scientific work was focussed on corneal pathology, amyloid degeneration of the conjunctiva, retinal detachment, color perception and color photography. In the Baltic States, he was a leader in the fight against trachoma. He died in Weimar on September 1, 1917.

Gustav Braun was born in East Prussia in 1827. He studied medicine in Moscow until 1852 [2, 8, 13, 14]. In 1858 he defended his thesis 'De corneae fabrica ac functione quaedam' (On the structure and function of the cornea). After his graduation he was trained by the world famous ophthalmologist Albrecht von Graefe in Berlin (Fig. 1, 2). In 1862, he was appointed Professor extraordinarius of Ophthalmology in Moscow. From 1864 he worked as a senior doctor in Moscow's University Eye Hospital. In 1868, he published the first original Russian textbook of ophthalmology (*Rukovodstvo k glaznym boleznyam*) and also later on the optic nerve excavation in glaucoma. After his death in 1897 he was buried on Vvedensky-Cemetery in Moscow.

Wilhelm Froebelius [7, 8] was born on February 5, 1812 in St. Petersburg into a German family. He studied medicine in Dorpat and in 1838 he visited several European cities including Vienna, Prague and Berlin to receive training in ophthalmology. From 1842–1846 he worked at St. Petersburg Eye Hospital. In 1852, he was the first in Russia to report on the use of the direct ophthalmoscope and in 1857 he was the first to perform iridectomy in Russia. He died on May 30, 1886 in Bad Merrekull, now in Estonia.

Robert Blessig [7, 8, 13] (Fig. 6) was born on October 8, 1830 in St. Petersburg as the son of Philipp Jacob Blessig who had emigrated from Strasbourg in Alsace. He attended the St. Petri-school and studied medicine in Dorpat from 1848–1853. After the defense of his thesis entitled 'De retinae textura disquisitiones anatomicae' (Anatomical investigations on the texture of the retina) in 1855 he was trained in ophthalmology by Albrecht von Graefe and Rudolf Virchow in Berlin, Arlt in Vienna and Desmarres in Paris. From 1863–1878 he was the director of the eye hospital in St. Petersburg as the successor of Wilhelm Lerche junior and co-founded the 'Verein St. Petersburger Ärzte' (association of St. Petersburg doctors) in 1859. At the time there were three German hospitals in St. Petersburg, the 'Alexander-Hospital für Männer' (Alexander – hospital for men), the 'Alexandra-Stift für Frauen' (Alexandra-foundation for women) and the 'Evangelisches Hospital für Frauen' (evangelical hospital for women) [12]. He has been credited with being the first to describe peripheral retinal cysts which are sometimes called Blessig-Ivanov cysts today. He had the idea of a new asylum for the blind which was set up in St. Petersburg on March 30, 1880 soon after his death in 1878, with the help of his wife Henriette Blessig née Amburger (1837–1921). In this institution the blind were provided with accommodation and food and were also taught a profession like basket weaving or carpet fabrication. His nephew *Ernst Friedrich Blessig* born in St. Petersburg on December 24, 1859 also was an accomplished ophthalmologist and taught ophthalmology at the university of Dorpat from 1921–1930 [15]. He died on April 22, 1940 in Dorpat (Tartu, Estonia).

2. Baltic German ophthalmologists working in Russia

Baltic Germans were a minority of about 10% in the Baltic states of Estonia, Lithuania and Latvia. They had originally come from Germany as colonists or Christian crusader knights starting at the end of the 12th century. Under their influence important trading towns like Riga, Reval (Tallinn), and Dorpat (Tartu) joined the 'Hanse' alliance. In 1710 Latvia and Estonia became part of the Russian empire and their

inhabitants Russian citizens. Famous Baltic Germans like Adam von Krusenstern or Ferdinand von Wrangel served in the Russian navy. Although the imperial university of Dorpat (Tartu) was reopened in 1802 by the Russian Tsar Alexander I the language used in the years from 1802–1893 was mainly German and it was the favorite university for Baltic Germans (Fig. 7). It was one of the leading universities in the Russian Empire and also attracted leading academicians from Germany. In 1893 Russian was introduced as the teaching language and the city renamed Yuryev and the university accordingly. Tartu is situated only 330 km southwest of St. Petersburg. The University of Dorpat was famous for its anatomic theater, the observatory, the botanical garden and well-trained civil servants and doctors for Russia. The University of Dorpat played a key role in the modernization of Russian medicine and also educated ophthalmologists for the whole Russian empire.

Christian von Hübennet [8] was born in Latvia in 1822. He studied medicine in Dorpat until 1844. In 1850, he became professor extraordinarius of surgery and ophthalmology in Kiev. He introduced the direct ophthalmoscope, invented by Helmholtz in 1850, to Kiev already in 1852 while it was brought to Dorpat by von Oettingen only in 1856 and to St. Petersburg by Kabat in 1857. In 1854/55 he served as a military doctor in the Crimea. He lectured on surgery and ophthalmology in Kiev until 1869 when Ivanov took over the newly created chair of ophthalmology in Kiev. Von Hübennet died in St. Petersburg in 1873.

Carl Waldhauer [8] was born on December 8, 1821 in Sallesnen in Courland (Latvia). He studied medicine in Königsberg and Halle and passed his final exam in St. Petersburg. After graduation Waldhauer was trained by Desmarres in Paris and Albrecht von Graefe in Berlin. In 1857 he opened a private practice in Riga and from 1864 to 1880 he managed the eye clinic of W. Reimer's widow in Riga [4]. He described the so-called Arlt-Waldhauer trichiasis operation. Waldhauer died in Mitau (today Jelgava in Latvia) on April 30, 1899. His son Werner Robert Waldhauer (1855–1940) also became an ophthalmologist and graduated from Dorpat University in 1883 with a thesis on color blindness entitled 'Untersuchungen betreffend die untere Reizschwelle Farbenblinder' (Investigations on the lower sensitivity threshold of color blind persons).

Georg Philipp von Oettingen (Fig. 8) was born on the estate Wissut near Dorpat on November 22, 1824. He studied medicine in Dorpat and earned his doctorate with a thesis entitled 'De ratione, qua calomelas mutetur in tractu intestinali' (On the mechanism by which mercurous chloride is changed in the intestinal tract) in 1848. He was trained in Paris by Louis Desmarres, in London, Prague, Vienna and in Berlin by Albrecht von Graefe [8, 16]. In 1854 he was habilitated in Dorpat with an ophthalmological study entitled 'Observationes quaedam de cataracte operatione extractionis ope instituenda' (Some observations on the cataract operation by means of extraction) and in 1855 he was appointed professor extraordinarius of surgery and ophthalmology at the University of Dorpat. Together with his staff and Prof. von Samson-Himmelstjerna he published a statistical study on a census of the blind in over 656,000 inhabitants of Livland in 1860. From 1857 to 1870 he was the professor ordinarius of surgery and ophthalmology and from 1871 to 1878 he was professor of ophthalmology and the director of the eye hospital in Dorpat. After the Russian-Turkish war, von Oettingen wrote a book on gun wounds of the eye and he was the first to publish a case of amyloid deposition in the conjunctiva. He also introduced Helmholtz's eye speculum in Estonia in 1856. From 1878–1898 he was the mayor of Dorpat. Georg von Oettingen died in Dorpat on February 16, 1916. His son Wolfgang von Oettingen (1859–1943) was an art historian and director of the Goethe museum and the Goethe-Schiller archive in Weimar.

Peter Gottlieb Brosse [2, 8, 17] was born in Riga on July 1, 1793. He studied medicine in Dorpat and received his doctorate in



Fig. 8. Georg von Oettingen (1824–1916)



Fig. 9. Tombstone of Peter G. Brosse (1793–1857) on Vvedensky cemetery in Moscow



Fig. 10. Eduard Junge (1831–1898)

1814 with the thesis ‘De haemorrhagia pulmonum’ (On lung hemorrhages). He was trained in ophthalmology in the best eye clinics of Germany, Italy, and France. Later on he completed his medical studies in Vienna under the ophthalmologist Georg Joseph Beer (1763–1821). In 1820, he came to St. Petersburg, then worked as a doctor in the Chernigov-district and in 1823 he started his work at the Golitsyn hospital in Moscow, which until now exists as the 1st City hospital. In 1826 he organised Moscow’s first eye hospital and remained its director for 31 years until his death. In 1846, he created a system for training medical students in this hospital and became a professor of practical ophthalmology, and the hospital was declared the University hospital of Moscow. With time, it became famous and exists today both as a hospital and a medical training center in the field of ophthalmology (City Hospital S.P. Botkina). In 1849 he was granted the title of a ‘Dejstvitelnyj Statskij Sovetnik’ (Actual State Councilor). He received the St. Vladimir order (3rd class) and St. Stanislaus order (1st class). Brosse died in Moscow on August 30, 1857 and was buried on Vvedensky-cemetery in eastern Moscow (Fig. 9). After his death, his brother Peter Wilhelm Brosse (1820–1864) was his successor as the director of the clinic from 1857 to 1863.

Eduard Junge [8, 13] (Fig. 10) was born in Riga on November 12, 1831. He studied medicine in Moscow until 1856 and was then trained in ophthalmology by Albrecht von Graefe, Virchow and Helmholtz in Berlin. In 1860 he received the doctoral degree in St. Petersburg with his work on retinitis pigmentosa entitled ‘Beiträge zur pathologischen Anatomie der getigerten Netzhaut’ (Contributions on the pathologic anatomy of the tiger-striped retina). In 1860 he was appointed professor ordinarius of ophthalmology. In 1861 he visited Egypt where he treated eye infections and cataract. In 1863 he married Ekaterina Fyodorovna Tolstaya, a distant relative of Leo Tolstoy. In 1869 he became the successor of Johann Kabat as the director of the department of ophthalmology of the military hospital in St. Petersburg and remained so until 1882. Junge worked on the histology of retinitis pigmentosa and achieved that an oculist was appointed to the medical staff of every military district in Russia. Surprisingly, from 1883–1890 he was the director of the agricultural academy in Moscow and abandoned ophthalmology. In 1887, Junge bought a large piece of land in Koktebel on the Crimea and started to develop viticulture in the area. After 1890 he lived there permanently. He died on September 15, 1898 in Yalta and was buried in his beloved Koktebel.

Heinrich Stieda [7, 8] whose grandfather had emigrated from Wipfratal in Germany went from Riga to

Odessa in 1867. In 1875 he organized the foundation of a 90-bed eye infirmary in Odessa [7] which since 1889 was managed by Wilhelm Wagner, a specialist in glaucoma.

3. Russian ophthalmologists with training in Germany

Ivan Kabat was born in 1812 [8, 12] He studied at the military academy in St. Petersburg and graduated in 1833. In 1840, he was appointed the chief doctor of the army hospital. In 1847, he became the successor of Lerche as court ophthalmologist. In 1856 he visited German, French and English colleagues and was the first to bring an eye speculum to the academy in 1857. He died on April 15, 1884 in St. Petersburg.

Max Emanuel Mandelstamm [4, 8] (Fig. 12) was born in Zhagory district of Kovno into a Jewish merchant’s family on May 16, 1839. He studied medicine in Dorpat and finished his studies in Charkov in 1860. After four years as a practical doctor in Chernigov he traveled to Germany in 1864 to pursue postgraduate education by von Graefe in Berlin, Helmholtz and Knapp in Heidelberg and Alexander Pagenstecher in Wiesbaden. In 1868, he returned to Russia and received his doctorate in St. Petersburg. After his habilitation in Kiev he deputized for Prof. Ivanov at the St. Vladimir University in Kiev from 1875–1880. He was a close friend of Herzl and supported Jewish immigration to Palestine. He wrote several publications in German about ophthalmometry, color vision, the optic chiasm, hemianopia and trachoma. Unfortunately after Ivanov’s death he was no longer supported by the university administration and was denied professorship being Jewish. So he abandoned his academic career and founded a private eye clinic. Mandelstamm died on March 18, 1912 in Kiev.

Leonhard Hirschmann [8, 14] was born on March 13, 1839 in Tukums (now Latvia). He studied medicine in Charkov and passed his final exams in 1860. As a postgraduate he was trained in Germany by the physiologists Emil Du Bois-Reymond (1818–1896) and Wilhelm Kühne (1837–1890), Albrecht von Graefe in Berlin, Helmholtz and Knapp in Heidelberg, Eduard Jäger von Jaxthal and the physiologist Ernst Brücke in Vienna (1819–1892), and Alexander Pagenstecher in Wiesbaden. After his return to Ukraine he worked in Charkov where he became a lecturer (Privatdozent) in 1868, professor extraordinarius in 1872 and in 1884 professor ordinarius and director of the eye clinic in Charkov (founded in 1871) until 1905. He was a member of the ‘Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft’ (German Ophthalmological Society; DOG) since 1865 similar like Braun, Ivanov, Junge, Waldhauer and Voinov. He died in 1906.



Fig. 11. Alexander V. Ivanov
(1836–1880)

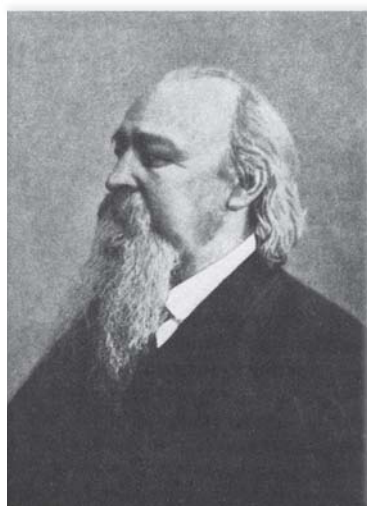


Fig. 12. Max Emanuel Mandelstamm
(1839–1912)



Fig. 13. Leonid Georgievich
Bellarminov
(1859–1930)

Emilian Valentinovich Adamiuk [8, 15, 16] was born on June 23, 1839 in Grodno district (now Belarus). He studied medicine in Kazan from 1858–1863. He was trained in a local eye clinic in Kazan from 1863–1868 and defended his dissertation on the intraocular blood circulation and pressure in 1867. In 1868, he became a lecturer (*Privatdozent*) and visited several clinics and laboratories in Germany, Austria, Switzerland, France and the Netherlands. In 1872 he became professor ordinarius and built up an eye hospital and created the chair of ophthalmology at the Kazan Imperial University. He directed both the hospital and the chair until 1900. Adamiuk was a pioneer in the use of an anterior chamber manometer to determine directly the intraocular pressure. He wrote numerous publications on accommodation, school myopia, retinal detachment, trachoma, cataract extraction and glaucoma from which he suffered personally as well. Most of his publications were in German language. He died in 1906.

Vladimir Ivanovitch Dobrovolsky [8, 13] was born in 1838 as the son of a priest. He studied medicine in Moscow and later St. Petersburg until 1865. After his graduation he was trained by Albrecht von Graefe, Arlt, Helmholtz and Donders. He worked under Junge in St. Petersburg and became his successor in 1882. He published papers on accommodation, physiological optics and colour perception of the retina. Dobrovolsky died in 1904.

Leonid Georgiewitsch Bellarminov [8, 11, 12, 18] (Fig. 13) was born on February 17, 1859 in the Saratov province. His father also was a Russian-Orthodox priest. From 1870 to 1878 he attended high school in Saratov. From 1878 to 1883 he studied medicine at the military medical academy in St. Petersburg and in 1886 he received his doctorate for the thesis 'Test on pressure.' In 1887, he was sent abroad to complete his knowledge and skills. He stayed with Hans Virchow and Wilhelm Waldeyer at the Institute of Anatomy in Berlin, at the department of ophthalmology of the Charité University Hospital in Berlin with Karl Schweigger and Julius Hirschberg, von Helmholtz in Berlin, Theodor Leber in Göttingen, and Hubert Sattler in Erlangen. In 1888 he was appointed a lecturer at the naval academy in St. Petersburg and continued this work until 1893. From 1893 to 1924 he was professor ordinarius of ophthalmology at the hospital of the Military Academy and from 1893 also consultant for eye diseases within the central administration of military medicine in St. Petersburg. Also from 1893, he was a member of the Empress Maria Alexandrovna patronage committee for the blind, from 1910 until 1917 honorary emeritus ophthalmologist at the court of Tsar Nikolai II (1868–1918) [12]. He received several high honorary decorations like 'Dejstvitelnyi Statskij Sovetnik', 'Dejstvitelnyi Tajnyj

Sovetnik', the St. Stanislaw order (2nd class) and the St. Vladimir order (4th class). From 1905 he was a member of the editorial team of the journal 'Archiv für Augenheilkunde' in Germany. Bellarminov initiated mobile eye camps to fight blindness in Russia ('letutskie otrjady Bellarminova'). In Russia two surgical instruments are named after Bellarminov (Bellarminov needle for corneal tattooing, Bellarminov forceps for trachoma surgery) and a ptosis operation (*operacija Bellarminova*) [11]. In the Soviet Union he established a school for ophthalmologists from which 11 professors of ophthalmology emerged. He wrote numerous publications including many in German language. He died on March 18, 1930 in Leningrad and was buried on Nikolskoe cemetery.

Mikhail Mikhailovich Voinov was born in 1844 [8, 14]. He studied medicine in Russia. Voinov worked on physiological optics with von Helmholtz in Heidelberg, clinical ophthalmology with Otto Becker in Heidelberg, Ferdinand Arlt in Vienna and Julius Hirschberg in Berlin. With August von Reuss in Vienna he worked on astigmatism after cataract extraction. He founded a famous private eye clinic in Moscow, gave lectures at the university and published mainly in German on ophthalmometry, color blindness and double vision after eye muscle paralysis. He died very young in 1875.

Adrian Kryukov was born in 1849 in the Saratov province [8, 19]. He studied medicine in Moscow and defended his thesis on the color perception in the periphery of the retina in 1873. From 1874 to 1876 he worked in Göttingen, Heidelberg and Berlin with Leber on cornea and Otto Becker on photography of the eye. He became assistant under Voinov and became his successor as the director of the private eye clinic about 1875. After his habilitation in 1886 he also gave lectures. In 1895, he became the successor of Maklakov as the professor ordinarius of the three year old new university eye clinic in Moscow. In 1887, Professor Kryukov took the initiative to organize Moscow Ophthalmological Society, which he headed until his death on October 19, 1908.

Fjodor Orestovich Evetsky [8] was born in 1851 in the district Jekaterinoslaw. He studied medicine in St. Petersburg and continued his studies in Zurich, Heidelberg, Halle and Vienna. He received his doctorate in Heidelberg and subsequently settled in Moscow. In 1886 he was also graduated in Dorpat with the thesis entitled 'Beitrag zur Kenntnis der Colobomcysten' (Contribution to the knowledge on colobomatous cysts) and in 1893 he was habilitated in Moscow where he became Maklakov's first assistant. After Maklakov's death he became professor extraordinarius and later he lectured together with the then director Prof. Kruikov. In 1900, he became professor of ophthalmology

in Dorpat as the successor of Raehlmann. He wrote numerous publications in German e. g. on orbital teratoma, conjunctival sarcoma, optic nerve tumors, cataract among glass blower workers and a fly larva in the anterior chamber. He died in 1909.

Sergej Nikolaevich Lozhechnikov (Fig. 14) [8, 15] was born in 1838. He received his doctorate in 1858 and had postgraduate training with von Arlt, Jäger, von Graefe, and Desmarres. In 1865, he became ophthalmologist and in 1897 the director of the eye clinic in Moscow. In 1872, he was the first to describe the occurrence of cataract in hypocalcemic tetany. Also, he operated thousands of glaucoma patients and described the so-called 'sclerodilatatorectomy' for glaucoma surgery. He died in 1911.

I.I. Ginsburg [7] was born in 1869. He studied medicine in Kiev and Moscow. After his graduation in Moscow in 1887 he practiced ophthalmology in the Vorzhenskaya Hospital from 1889–1904 but was then taken to prison for eight years on charges of subversion. After his release, he was trained by Ernst Fuchs in Vienna and Julius Hirschberg in Berlin. After the Russian revolution he returned to Kiev and worked as a lecturer of ophthalmology until his death in 1929.

Conclusions. The close ties between early German and Russian ophthalmology are inspiring and fascinating. This scientific and cultural exchange was facilitated because of the influence and dynastic connections of the originally German-born Empresses Catharine the Great (1729–1796) and Alexandra Fedorovna (1798–1860), the widespread inclusion of the German language in Russian education, the presence of Baltic Germans and German immigrants in the Russian Empire, the continued support of the mainly German speaking University of Dorpat by the Russian Tsar, a long period of peace, geographical closeness, and similar mentality. Today there also is a great potential for fruitful cooperation and partnership in ophthalmologic research and training between Germany and Russia which should benefit from the early common historic roots in ophthalmology. The successful cooperation at the international space station (ISS) should inspire us to do so similarly in ophthalmology with the administrations unbureaucratically supporting common research projects, scholarships, clinical fellowships and common congresses for the mutual interest and benefit.

References

1. *Wollensak G., Muchamedjarow F., Iomdina E.N.* Hermann von Helmholtz as a genius physicist, physiologist and ophthalmologist. Russian Ophthalmological Journal. 2010; 1: 61–4 (in Russian).
2. *Emelyanova N.A.* Russian-German scientific connections in the field of ophthalmology (XIX single). Vestnik oftalmologii. 2003; 119: 53–55 (in Russian).
3. *Von Graefe B.H.* Albrecht von Graefe. Mensch und Umwelt. Stapp Verlag Berlin; 1991: 19.
4. *Fahrenbach S.* Russische Augenärzte in der Augenlinik der Gebrüder Pagenstecher in Wiesbaden. In: Müller-Dietz H.E., ed. Ärzte zwischen Deutschland und Rußland. Lebensbilder zur Geschichte der medizinischen Wechselbeziehungen. Medizin in Geschichte und Kultur. Gustav Fischer Verlag: Stuttgart; 1995; 19: 395–417.
5. *Koch H.-R., Schall H.* Joseph Jacob von Mohrenheim, Chirurg, Gynäkologe und Augenarzt, und seine „türkischen“ Wurzeln. Lecture at the annual meeting of the Julius-Hirschberg-Gesellschaft in Amsterdam on 19.10.2013.
6. *Müller-Dietz H.* Thomas Dussik. Doktor Mohrenheim und das Flügelfell. Zentrale Universitätsdruckerei Berlin: Osteuropa-Institut Berlin; 1975.



Fig. 14. Sergej Nikolaevich Lozhechnikov (1838–1911)

7. *Carson H.J.* Public health and research in the development of Russian ophthalmology. Doc Ophthalmol. 1989; 71: 167–93.
8. *Hirschberg J.* Die Augenärzte Rußlands, 1800–1875. In: Geschichte der Augenheilkunde, Georg Olms Verlag Hildesheim. 1977; 5 (XXIII): 173–276.
9. *Haass F.* Gesellschaft Bad Münstereifel. Available at :<http://s296488867.website-start.de/9.10>.
10. *Wollensak G.* Friedrich Joseph Haas – der heilige Doktor von Moskau. Klin Monatsbl Augenheilkd. 2004; 221: 513–5.
11. *Fischer M.* Russische Karrieren. Leibärzte im 19. Jahrhundert. Aachen: Shaker Verlag; 2010.
12. *Zimin I.V.* The eye of the sovereign. In: Goes F.J., ed. The eye in history. New Delhi: Jaypee brothers Medical Publishers Inc. 2013; 33: 310–9.
13. *Bezkorovainy A.* Ophthalmologic research in pre-world war I Russia. Bull Hist Med. 1979; 53: 593–605.
14. *Zieger K.* Die Bedeutung der deutschen Ärztevereine für das wissenschaftliche Leben, die medizinische Versorgung und soziale Belange der Stadt St. Petersburg von 1819–1914. Dissertation, 2002. Available at: www.vifaost.de/digbib/zieger-aerzte
15. *Fahrenbach S.* Russische Augenärzte in Deutschland 1850–1870. In: Kästner I., ed. Deutsch-russische Beziehungen in der Medizin des 18. und 19. Jahrhunderts. Deutsch-russische Wissenschaftsbeziehungen in Medizin und Naturwissenschaft. Aachen: Shaker Verlag; 2000; 1: 93–8.
16. *Emelyanova N.A.* Kazan ophthalmologic school: professor E.V. Adamjuk. Glaucoma. 2003; 3: 49–51 (in Russian).
17. *Sarkisov S.A.* Petr Fiodorovich Brosse. Vestnik Oftalmologii. 2005; 5: 53–6 (in Russian).
18. *Krasnikov P.G. L.G. Bellarminov* – outstanding scientist, public figure, and organizer of ophthalmologic care for the population. Vestnik Oftamologii. 1984; 5: 69–70 (in Russian).
19. *Krasnov M.M.* Reminiscences of the past: Adrian Aleksandrovich Kryukov – editor of Vestnik Oftalmologii and founder of the Moscow Ophthalmologic Society. Vestnik Oftalmologii. 1984; 6: 4–6 (in Russian).

Ранняя история сотрудничества Германии и России в области офтальмологии

Г. Воллензак¹, Ф. Мухамедьяров², Е. Иомдина³

¹ Отделение офтальмологии медицинского центра Лаузитц, Департамент офтальмологии Карл-Тейм-Клиникум, Коттбус, Германия

² Отделение офтальмологии медицинского центра, Зенфтенберг, Германия

³ ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Немецко-российское сотрудничество в области офтальмологии имеет давнюю историю. Еще в 18 веке немецкий окулист Йозеф Якоб фон Моренхайм работал в Санкт-Петербурге, а в первой половине 19 века его примеру последовали и другие офтальмологи, такие как Теодор Хильдебрандт, Фридрих Гааз и Теодор Лерхе. В этот период научному и культурному сотрудничеству способствовало влияние и династические связи императрицы Екатерины Великой (1729–1796) и императрицы Александры Федоровны (1798–1860), которые имели немецкое происхождение, а также присутствие в Российской империи балтийских немцев и высокий уровень образования: обучение студентов в известном в то время российском университете Дерпта (ныне Тарту) велось в основном на немецком языке. Позднее сотрудничество стало еще шире, особенно после того, как в 1850 г. Германн фон Гельмгольц изобрел прямой офтальмоскоп, и российские офтальмологи — Леонид Беллярминов, Александр Иванов, Макс Мандельштам — отправились учиться в Германию, в первую очередь, к Альбрехту фон Грефе в Берлин, к Германну фон Гельмгольцу в Гейдельберг и к Александру Пагенstechеру в Висбаден. Общие корни немецкой и российской офтальмологии дают нам хороший пример тесного, не скованного бюрократией сотрудничества, которое необходимо продолжать, поскольку такое сотрудничество, без сомнения, принесет взаимный успех.

Keywords: история офтальмологии, Дорпат, А. фон Грефе, Г. Гельмгольц, Ф. Гаас, А.В. Иванов, Л.Г. Беллярминов, А. Крюков

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:102–110

Изменения роговицы при аккомодации (по поводу статьи И.Г. Овечкина и соавторов «Аккомодационная способность глаза у пациентов после факоэмульсификации катаракты с имплантацией монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз»)

А.А. Шпак

ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России

И.Г. Овечкиным и соавторами получены данные о значительном усилении рефракции роговицы в процессе аккомодации. Представлены литературные данные, отрицающие возможность подобных изменений. В качестве вероятной причины получения указанных данных рассматривается использование прибора «ИОЛ-Мастер», не предназначенного для исследований с корригирующими линзами.

Ключевые слова: роговица, аккомодация.

Российский офтальмологический журнал 2015; 1:111–112

Изучение состояния аккомодационной функции глаза у пациентов после факоэмульсификации катаракты с имплантацией интраокулярных линз (ИОЛ), являвшееся целью статьи И.Г. Овечкина и др. [1], представляет большой практический интерес. Детальное выяснение механизмов псевдоаккомодации в конечном итоге может, несомненно, способствовать совершенствованию методов интраокулярной коррекции и моделей ИОЛ, что обосновывает актуальность данной работы. Несмотря на многочисленные исследования, ряд вопросов, касающихся изменений различных структур глаза при аккомодации, требует дальнейшего изучения. Поэтому привлекли внимание результаты авторов статьи, особенно касающиеся изменений средней рефракции роговицы, обозначенной авторами как средний радиус роговицы (СРР), выраженный в дптр.

Авторами были изучены 4 группы испытуемых в возрасте 47–68 лет: после имплантации монофокальных, мультифокальных, аккомодирующих ИОЛ и здоровых лиц. Всем пациентам СРР исследовали на приборе «ИОЛ-Мастер» (Carl Zeiss Meditec) без оптической нагрузки и с оптической нагрузкой –3,0 дптр, а также в иных условиях.

Авторами были получены весьма неожиданные результаты: с оптической нагрузкой средняя рефракция роговицы, называемая СРР, во всех 4 группах увеличилась на 4,7–5,0 дптр (с 42,7–44,6 до 47,7–49,6 дптр) (табл. 1) [1]. Авторов не удивили эти результаты, хотя подобные данные, соответствующи действительности, немедленно сняли бы проблему не только мультифокальных и аккомодирующих ИОЛ, но и пресбиопии как таковой! В обсуждении статьи авторами было отмечено: «...результаты, касающиеся динамики СРР, несколько превышают данные ранее проведенных исследований, рассматривающих изменение оптических характеристик роговицы при аккомодации...» (с. 33). Из «ранее проведенных» исследований была упомянута только одна статья Е.П. Тарутты и др. [2], в которой на самом деле «достоверных изменений оптической силы роговицы при аккомодации, как у детей и подростков с миопией слабой и средней степени и интактной роговицей, так и у лиц молодого возраста с миопией средней и высокой степени после кераторефракционных вмешательств, не выявлено».

Следует заметить, что в работе [2] рефракция роговицы измерялась с помощью авторефрактометра

открытого поля (WR-5100K, Grand Seiko) — прибора, адекватного поставленным задачам и специально предназначенного в том числе для оценки аккомодационных изменений рефракции роговицы. Можно полагать, что причиной парадоксальных данных, полученных авторами [1], явилось использование прибора «ИОЛ-Мастер», не предназначенного для измерений при наличии корректирующих линз (при пробном исследовании на том же приборе в клинике ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова были получены сходные результаты измерений).

В литературе имеется и целый ряд других работ, в которых изучались изменения роговицы при аккомодации. В зависимости от использованной аппаратуры, возраста пациентов и других параметров удавалось выявить хотя и достоверные, но весьма небольшие изменения рефракции роговицы.

Так Y. Ni и соавт. [3] на приборе Pentacam HR (Oculus) при предъявлении стимула силой 5,0 дптр обнаружили у пациентов пресбиопического возраста (43–58 лет) уменьшение радиуса роговицы в центре (в зоне 3,0 мм) с $7,668 \pm 0,295$ до $7,651 \pm 0,294$, что соответствует усилению рефракции примерно на 0,1 дптр. В другой работе на том же приборе у молодых испытуемых изменение рефракции составило в среднем $+0,015 \pm 0,04$ дптр (от $+0,09$ до $-0,05$ дптр) при предъявлении стимула 5,5 дптр [4].

Максимальные изменения в центральной (3 мм) зоне роговицы, составившие $+0,62 \pm 0,83$ дптр, были обнаружены A. Yasuda и соавт. [5] при использовании кератотопографа EyeMap EH-290 (Alcon) у здоровых лиц 28–65 лет при максимальном

напряжении аккомодации (фокусировке объекта на близком расстоянии). Однако при медикаментозной стимуляции аккомодации с помощью пилокарпина эта же группа авторов [6] у лиц в возрасте до 40 лет с использованием кератотопографа (видеокератоскопа) TMS-4 (Tomey) сумела обнаружить усиление средней рефракции роговицы только на $0,13 \pm 0,17$ дптр.

В указанных работах оцениваются и обсуждаются также другие связанные с аккомодацией изменения роговицы, в частности изменения ее аберраций, однако этот вопрос требует отдельного рассмотрения.

Таким образом, с учетом изложенного, очевидна ошибочность данных о выраженном усилении рефракции роговицы при аккомодации, полученных И.Г. Овечкиным и др. [1].

Литература

1. Овечкин И.Г., Беликова Е.И., Шалыгина Е.Л. и др. Аккомодационная способность глаза у пациентов после факэмульсификации катаракты с имплантацией монофокальных, мультифокальных и аккомодирующих интраокулярных линз. Российский офтальмологический журнал. 2014; 7(3): 32–7.
2. Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Тарасова Н.А., Ходжабекян Н.В. К вопросу участия роговицы в аккомодации миопического глаза. Вестник офтальмологии. 2010; 6: 15–7.
3. Ni Y., Liu X., Lin Y. et al. Evaluation of corneal changes with accommodation in young and presbyopic populations using Pentacam High Resolution Scheimpflug system. Clin Experiment Ophthalmol. 2013; 41(3): 244–50.
4. Read S.A., Buehren T., Collins M.J. Influence of accommodation on the anterior and posterior cornea. J Cataract Refract Surg. 2007; 33(11): 1877–85.
5. Yasuda A., Yamaguchi T., Ohkoshi K. Changes in corneal curvature in accommodation. J Cataract Refract Surg. 2003; 29(7): 1297–301.
6. Yasuda A., Yamaguchi T. Steepening of corneal curvature with contraction of the ciliary muscle. J. Cataract Refract Surg. 2005; 31(6): 1177–81.

References

1. Ovechkin I.G., Belikova E.I., Shalygina E.L. The accommodative ability of the eye of patients after cataract phacoemulsification with implantation of monofocal, multifocal and accommodating intraocular lenses. Russian Ophthalmological Journal. 2014; 7(3): 32:7 (in Russian).
2. Tarutta E.P., Iomdina E.N., Tarasova N.A., Khodzhabekjan N.V. On the participation of the cornea in the accommodation of myopic eye. Vestnik oftal'mologii. 2010; 6: 15–7 (in russian).
3. Ni Y., Liu X., Lin Y. et al. Evaluation of corneal changes with accommodation in young and presbyopic populations using

Pentacam High Resolution Scheimpflug system. Clin Experiment Ophthalmol. 2013; 41(3): 244–50.

4. Read S.A., Buehren T., Collins M.J. Influence of accommodation on the anterior and posterior cornea. J Cataract Refract Surg. 2007; 33(11): 1877–85.

5. Yasuda A., Yamaguchi T., Ohkoshi K. Changes in corneal curvature in accommodation. J. Cataract Refract Surg. 2003; 29(7): 1297–301.

6. Yasuda A., Yamaguchi T. Steepening of corneal curvature with contraction of the ciliary muscle. J Cataract Refract Surg. 2005; 31(6): 1177–81.

Комментарий авторов статьи [1]. Авторы согласны с уважаемым профессором А.А. Шпаком, что представленные данные содержат методическую ошибку, связанную с обследованием пациентов на приборе «ИОЛ-Мастер» (Carl Zeiss Meditec) с оптической нагрузкой в $-3,0$ дптр. Конечно, роговица ТАК не аккомодирует. Главное внимание в работе уделено не роговице, а цилиарной мышце, и в качестве основного объективного показателя аккомодационного ответа использована динамика глубины передней камеры.

Адрес для корреспонденции: 127486 Москва, Бескудниковский б-р, д. 59а. ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России
a_shpak@inbox.ru