

# Российский офтальмологический журнал

Rossijskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2021 Том 14 № 3

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2021 Vol. 14 No. 3

## Главный редактор

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



## Заместители главного редактора

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



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



## Ответственный секретарь

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

## Редакционный совет

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

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

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

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

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

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

**Джеймс Волффсон** — зам. проректора Астонского университета, профессор факультета наук о жизни и здоровье Высшей школы оптометрии Астонского университета, Бирмингем, Великобритания

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

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

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

**Лазаренко Виктор Иванович** — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии ГОУ ВПО Красноярского ГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, ГБУЗ «Красноярская клиническая офтальмологическая больница им. П.Г. Макарова», Красноярск, Россия

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

**Ральф Михаэль** — д-р медицины, научный координатор, Офтальмологический институт им. Барракера, Барселона, Испания

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

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



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

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

**Тарутта Елена Петровна** — профессор, д-р мед. наук, руководитель отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргномики ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

**Пол Т. Фингер** — д-р медицины, профессор офтальмологии школы медицины университета Нью-Йорка и директор службы офтальмоонкологии, Нью-Йоркский центр заболеваний глаза и уха, Нью-Йорк, США

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

**Дамиан Чепита** — профессор, д-р медицины, зав. кафедрой офтальмологии Поморского медицинского университета, Щецин, Польша

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

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

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

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

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

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

Под эгидой Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»

© Российский офтальмологический журнал, 2021

Периодичность издания 4 номера в год

Тираж 1000 экз. Свободная цена.

Журнал входит в перечень периодических научных изданий РФ, рекомендованных ВАК для публикации основных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

Префикс DOI: 10.21516

Журнал включен в Российский индекс научного цитирования (РИНЦ) и в библиографическую базу данных SCOPUS

Контент доступен под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 License

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

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

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

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

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

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

Информационная поддержка: [www.organum-visus.ru](http://www.organum-visus.ru)

Типография ООО «Реальное Время»

# Russian Ophthalmological Journal

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

**POЖ 2021 Tom 14 № 3**

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

**ROJ 2021 Vol. 14 No. 3**

## Editor-in-Chief

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

## Deputy Editors-in-Chief

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

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

## Executive Secretary

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

## Editorial Board

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

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

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

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

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

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

*James Wolffsohn* — Professor, Associate Pro-Vice Chancellor, Optometry School of Life and Health Sciences, Aston University, Birmingham, United Kingdom

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

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

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

*Victor I. Lazarenko* — Dr. Med. Sci., Professor, Department of Ophthalmology, Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk Territorial Ophthalmological Clinical Hospital, Krasnoyarsk, Russia

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

*Ralph Michael* — Research Coordinator, Barraquer Ophthalmological Institute, Barcelona, Spain

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

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

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

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

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

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

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

*Damian Czepita* — M.D., Ph.D., Professor, Acting Chairman of the Department of Ophthalmology, Pomeranian Medical University, Szczecin, Poland

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

**Mikhail M. Shishkin** — Dr. Med. Sci., Professor, Head of Department of Ophthalmology, N.I. Pirogov National Medical Surgical Centre, Moscow, Russia

**Leopold Schmetterer** — M.D., Ph.D., Head of Division of Ophthalmic Pharmacology at Department of Clinical Pharmacology and Head of Division of Vascular Imaging at the Centre of Medical Physics and Biomedical Engineering, Medical University of Vienna, Austria

**Carl Erb** — M.D., Professor, Medical Director of Eye Clinic Wittenbergplatz, Head of the Private Institute of Applied Ophthalmology, Berlin, Germany

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

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

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

© Russian Ophthalmological Journal, 2021

Publication Frequency: 4 times a year

Circulation: 1000 copies

The journal is included in the List of the leading reviewed scientific journals and editions published in the Russian Federation, as approved by the Higher Attestation Commission at the Russian Ministry of Education and Science. The authors pursuing doctoral degrees are officially required to publish the essential scientific results of their dissertations in journals appearing in this List

The journal is included in the Russian Science Citation Index (RSCI), supported by the Scientific Electronic Library ([www.elibrary.ru](http://www.elibrary.ru)), and SCOPUS database  
Each article has a DOI index. DOI-prefix: 10.21516

The content is accessible under Creative Commons Attribution 4.0 License

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

Reprinting of materials published in the journal is allowed only with the written consent of the publisher

Publication submission rules are to be found at <https://roj.igb.ru/jour/about/submissions#onlineSubmissions>

Founder: Vladimir Neroev, Academician of the Academy of Sciences of Russia, Dr. Med. Sci., Professor, Director of Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

Editorial Board: Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases; 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia, phone: +7 (495) 625-32-56,

fax: +7 (495) 623-73-53, e-mail: [roj@igb.ru](mailto:roj@igb.ru), <https://roj.igb.ru>

Publisher: Real Time Ltd, 29, Trofimova St., Moscow, 115432, Russia, phone +7 (901) 546-50-70, [www.print-print.ru](http://www.print-print.ru)

Information Support: [www.organum-visus.ru](http://www.organum-visus.ru)

Printing Office: Real Time Ltd

# ОГЛАВЛЕНИЕ

Поздравляем с юбилеем Владимира Владимировича Нероева ..... 7

## КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Л.А. Катаргина, Е.В. Денисова, Е.А. Гераськина.  
Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии при манифестации на первом году жизни ..... 8

К.И. Коновалова, М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов.  
Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов при двухэтапной витреальной хирургии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии ..... 14

В.И. Котелин, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, С.Ю. Петров, А.Н. Журавлева.

Электрофизиологические маркеры развитых стадий глаукомной оптической нейропатии ..... 19

Т.Н. Малишевская, С.Ю. Петров, С.М. Косакян, А.С. Власова.

Обоснованность и необходимость назначения бесконсервантной терапии пациентам с глаукомой ..... 25

Н.В. Нероева, М.В. Зуева, В.В. Нероев, И.В. Цапенко, М.В. Рябина, О.А. Лосанова, Л.А. Катаргина.

Электрофизиологические признаки ремоделирования колбочковой системы сетчатки при географической атрофии пигментного эпителия у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией ..... 32

И.Е. Панова, Е.В. Самкович, П.А. Нечипоренко, Н.Н. Григорьева.

Диагностическая оценка ангиоархитектоники меланомы хориоидеи ..... 40

Е.П. Тарутта, Р.Р. Хубиева, Г.А. Маркосян.

Сравнение некоторых хориоретинальных параметров глаз с врожденной и приобретенной миопией и изучение их взаимосвязи с анатомо-оптическими показателями ..... 46

А.Ж. Фурсова, Ю.А. Гамза, О.Г. Гусаревич, А.С. Дербенева, М.А. Васильева.

Динамика функциональных, структурных и гемодинамических параметров диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом при долгосрочном наблюдении ..... 54

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Н.А. Скворцова, И. Папасаввас, К.П. Херборт.  
Центральная серозная хориоретинопатия у пациентов с увеитом после кортикостероидной терапии: шесть клинических случаев ..... 65

Т.Ю. Матненко, О.И. Лебедев.

Блокэксцизия иридоцилиарной меланомы смешанного строения. Клинический случай ..... 73

В.В. Нероев, Л.А. Катаргина, В.В. Кадышев, И.В. Зольникова, С.И. Куцев.

Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65* ..... 78

И.Г. Овечкин, М.Е. Коновалов, О.Г. Лексунов, Е.И. Ковригина, В.Е. Юдин.

Основные субъективные проявления компьютерного зрительного синдрома ..... 83

Н.П. Соболев, С.А. Борзенко, М.А. Соболева, Ю.В. Шкандина, Е.П. Судакова.

Опτικο-реконструктивное лечение пациента с эссенциально-мезодермальной дистрофией радужки ... 88

Т.В. Судовская, Л.В. Коголева, Т.Н. Киселева, А.Н. Бедретдинов.

Глазные проявления синдрома Фрейзера у детей. Клинический случай ..... 93

И.А. Филатова, Ю.П. Кондратьева, Ю.И. Бородин.

Хирургическое лечение первичного и рецидивирующего птеригиума ..... 97

Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, А.В. Иванова, К.Б. Летникова, А.С. Склярва.

Применение персонализированной абляции для устранения интраоперационных осложнений кераторефракционных вмешательств. Клинический случай ..... 102

Е.В. Яни, Е.Н. Иомдина, В.В. Позднякова, В.А. Голикова, К.Е. Селиверстова.

Лечение язв роговицы затяжного течения с помощью ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена. Клинические случаи ..... 106

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Л.Л. Арутюнян, Е.Н. Иомдина, Ю.С. Морозова, С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова

Особенности структурно-биомеханических свойств и микроэлементного состава корнеосклеральной оболочки глаза при глаукоме нормального давления ..... 113

С.А. Зубашева, И.Р. Газизова, А.В. Селезнев, Ю.И. Ражко, А.Ю. Брежнев, А.В. Куроедов.

Гендерные различия при глаукоме ..... 120

А.Н. Стулова, Н.С. Семенова, А.В. Железнякова, В.С. Акоюян, Д.В. Липатов.

Современные подходы к выявлению доклинических признаков диабетической ретинопатии с помощью ОКТ-ангиографии ..... 124

С.Г. Торопыгин, С.В. Назарова, Х. Даварах, А.Н. Маслов.

Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: зрительные функции до операции. Часть 4 . 131

## ИСТОРИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

В.В. Нероев, Е.Н. Орлова, О.В. Храмова.

Исполни мысли. К 200-летию со дня рождения Германа Людвиг Фердинанда Гельмгольца ..... 136

# CONTENTS

Congratulations of Vladimir V. Neroev ..... 7

## CLINICAL STUDIES

*L.A. Katargina, E.V. Denisova, E.A. Geraskina.*  
Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in the first year of life ..... 8

*K.I. Konovalova, M.M. Shishkin, R.R. Fayzrakhmanov.*  
Assessment of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in two-phase surgical treatment of patients with advanced proliferative diabetic retinopathy ..... 14

*I.V. Kotelin, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko, S.Yu. Petrov, A.N. Zhuravleva.*  
Electrophysiological markers of advanced stages of glaucomatous optic neuropathy ..... 19

*T.N. Malishevskaya, S.Yu. Petrov, S.M. Kosakyan, A.S. Vlasova.*  
When is preservative-free therapy of glaucoma needed and advisable? ..... 25

*N.V. Neroeva, M.V. Zueva, V.V. Neroev, I.V. Tsapenko, M.V. Ryabina, O.A. Losanova, L.A. Katargina.*  
Electrophysiological signs of retinal cone remodeling in geographic atrophy of the pigment epithelium in patients with non-exudative age-related macular degeneration ..... 32

*I.E. Panova, E.V. Samkovich, P.A. Nechiporenko, N.N. Grigoryeva.*  
A diagnostic assessment of angioarchitectonics of choroidal melanoma ..... 40

*E.P. Tarutta, R.R. Khubieva, G.A. Markosyan.*  
Certain chorioretinal parameters of the eye in congenital and acquired myopia and their relationship with anatomical and optical parameters..... 46

*A.Zh. Fursova, O.G. Gusarevich, Y.A. Gamza, A.S. Derbeneva, M.A. Vasilyeva.*  
The changes of functional, structural and hemodynamic parameters of the optic disc in patients with primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus in long-term follow-up..... 54

## FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

*N. Skvortsova, I. Papasavvas, C.P. Herbolt.*  
Central serous chorioretinopathy in uveitis patients after corticosteroid therapy: a report of 6 cases ..... 65

*T.Yu. Matnenko, O.I. Lebedev.*  
Block excision of mixed structure iridociliary melanoma. A clinical case ..... 73

*V.V. Neroev, L.A. Katargina, V.V. Kadyshv, I.V. Zolnikova, S.I. Kutsev.*  
Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the RPE65 gene ..... 78

*I.G. Ovechkin, M.E. Konovalov, O.G. Leksunov, E.I. Kovrigina, V.E. Yudin.*

The main subjective manifestations of computer vision syndrome ..... 83  
*N.P. Sobolev, S.A. Borzenok, M.A. Soboleva, Yu.V. Shkandina, E.P. Sudakova.*

Optical reconstructive treatment of a patient with essential mesodermal dystrophy of the iris..... 88  
*T.V. Sudovskaya, L.V. Kogoleva, T.N. Kiseleva, A.N. Bedretdinov.*

Ocular manifestations of Fraser syndrome in children. A clinical case ..... 93  
*I.A. Filatova, J.P. Kondratyeva, Yu.I. Borodin.*

Surgical treatment of primary and recurrent pterygium .... 97  
*N.V. Khodzhabekyan, A.T. Khandzhyan, A.V. Ivanova, K.B. Letnikova, A.S. Sklyarova.*

Treating intrasurgical complications of corneal refractive operation with customized ablation. A clinical case ..... 102  
*E.V. Yani, E.N. Iomdina, V.V. Pozdniakova, V.A. Golikova, K.E. Seliverstova.*

Treating protracted corneal ulcers with UVA corneal collagen crosslinking: clinical cases..... 106

## REVIEWS

*L.L. Arutyunyan, E.N. Iomdina, Yu.S. Morozova, S.I. Anisimov, S.Yu. Anisimova.*  
Structural and biomechanical properties and trace elements composition of the corneoscleral eye shell in normal tension glaucoma ..... 113

*S.A. Zubasheva, I.R. Gazizova, A.V. Seleznev, Yu.I. Razhko, A.Yu. Brezhnev, A.V. Kuroyedov.*  
Gender differences in glaucoma ..... 120

*A.N. Stulova, N.S. Semenova, A.V. Zheleznyakova, V.S. Akopyan, D.V. Lipatov.*  
OCT angiography in detecting preclinical diabetic retinopathy..... 124

*S.G. Toropygin, S.V. Nazarova, H. Dawarah, A.N. Maslov.*  
Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: visual functions prior to surgery. Part 4 ..... 131

## HISTORY OF OPHTHALMOLOGY

*V.V. Neroev, E.N. Orlova, O.V. Khramova.*  
The giant of thought. On the 200<sup>th</sup> anniversary of Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz ..... 136

# Поздравляем с юбилеем ВЛАДИМИРА ВЛАДИМИРОВИЧА НЕРОЕВА



*В этом году  
Владимиру Владимировичу НЕРОЕВУ,  
главному специалисту-офтальмологу  
Минздрава России,  
академику Российской академии наук,  
Президенту общероссийской общественной  
организации «Ассоциация врачей-офтальмологов»,  
директору ФГБУ «НМИЦ глазных болезней  
им. Гельмгольца» Минздрава России,  
главному редактору  
«Российского офтальмологического журнала»  
исполняется 65 лет*

Профессиональный путь в офтальмологии Владимир Владимирович начал в 1973 г. в Институте глазных болезней им. Гельмгольца. В стенах прославленного института с выдающейся историей и знаменитой академической базой Владимир Владимирович стал высокопрофессиональным врачом-офтальмологом, первоклассным хирургом. Многие годы он отдал работе в отделении офтальмотравматологии, специализируясь на хирургии сложных ранений глаза. Глубоко изучал патогенез металлозов, разработал новые инструменты и техники удаления внутриглазных инородных тел. Пройдя все ступени профессионального роста, в 2005 г. он занял должность директора института.

Требовательный руководитель и талантливый организатор профессор В.В. Нероев сплотил коллектив для выполнения поставленных задач, сформировал условия для укрепления кадрового и материально-технического ресурса, научного и клинического потенциала, неуклонного роста авторитета учреждения. Успешное развитие всех направлений офтальмологии на базе клинических подразделений в тесной кооперации с лабораториями, успехи практической деятельности и фундаментальной науки, эффективные организационно-методические разработки обусловили приобретение в 2019 г. Московским НИИ глазных болезней им. Гельмгольца статуса Национального медицинского исследовательского центра.

С 2008 года главным внештатным специалистом-офтальмологом Минздрава России, профессор В.В. Нероев формирует стратегические задачи развития отечественной офтальмологии, глубоко изучает состояние офтальмологической службы в регионах страны. В рамках деятельности профильной комиссии и при непосредственном участии В.В. Нероева проводится подготовка основных нормативных документов в нашей сфере, разрабатываются пути решения проблем оказания офтальмологической помощи населению России. Под руководством профессора В.В. Нероева разработаны Порядки оказания медицинской помощи взрослым и детям при заболеваниях глаз, его придаточного аппарата и орбиты, свыше 50 стандартов офтальмологической помощи, около 20 клинических рекомендаций (протоколов лечения), подготовлены методические пособия по организации офтальмологической помощи, регулярно проводятся видеоселекторные совещания и телемедицинские консультации с регионами.

Владимир Владимирович Нероев планирует и курирует все области научной деятельности центра. Его подход отличается фундаментальностью и практической направленностью. Он автор более 750 научных работ (в том числе 26 монографий, учебных пособий и руководств), 79 авторских свидетельств и патентов на изобретения.

Много лет В.В. Нероев возглавляет кафедру глазных болезней последипломного образования МГМСУ им. А.И. Евдокимова, а с 2016 г. — кафедру непрерывного медицинского образования НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца. Является научным руководителем 67 диссертаций, из них шести — докторских. Академическая школа В.В. Нероева поддерживает традиции комплексного подхода в образовании — на стыке клинических дисциплин и фундаментальной науки, активно используя все современные технологии педагогики в медицине. Владимир Владимирович часто выезжает в регионы страны для проведения образовательных мероприятий и организационно-методической помощи коллегам.

Немало усилий уделяет Владимир Владимирович общественной деятельности. В 2014–2017 гг. он руководил Комиссией по охране здоровья, развитию физической культуры и спорта, популяризации здорового образа жизни Общественной палаты Российской Федерации V состава. Возглавляя Ассоциацию врачей-офтальмологов, Экспертный совет по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва, профессор В.В. Нероев объединяет ведущих офтальмологов страны для решения важнейших задач нашей сферы.

В.В. Нероев активно поддерживает международные проекты, является координатором Российского национального комитета по предупреждению слепоты и руководителем Сотрудничавшего центра Всемирной организации здравоохранения по профилактике слепоты.

За выдающиеся заслуги в области здравоохранения Владимиру Владимировичу Нероеву присвоено почетное звание «Заслуженный врач РФ», «Заслуженный деятель науки РФ», в 2013 г. он награжден орденом Почета, имеет благодарность Президента Российской Федерации.

От всей души поздравляем Владимира Владимировича Нероева с юбилеем! Желаем крепкого здоровья и сил для воплощения всех профессиональных и личных планов!

*Коллектив ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России,  
редакционная коллегия и редакционный совет  
«Российского офтальмологического журнала»*



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-8-13>

# Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии при манифестации на первом году жизни

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

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

*Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое наследственное заболевание сетчатки, отличающееся полиморфизмом клинических проявлений и различным прогнозом. Особую трудность представляет диагностика СЭВР при манифестации в раннем возрасте. Цель работы — анализ особенностей клинических проявлений СЭВР на первом году жизни. Материал и методы. Под наблюдением в МНИЦ ГБ им. Гельмгольца с января 2012 г. по февраль 2020 г. находилось 69 детей с СЭВР. Результаты. У 15 (22 %) детей (2 девочки и 13 мальчиков) первые изменения со стороны глаз были выявлены на первом году жизни. Возраст на момент обнаружения первых клинических проявлений составил от одной недели до 8 мес (медиана — 4 мес). При этом в 4 (15 %) глазах выявлена I стадия заболевания, в 9 (33 %) — II стадия, в 4 (15 %) — III, в 7 (26 %) — IV, в 3 (11 %) — V. Всего тяжелые случаи, ассоциированные с низким функциональным прогнозом, III–IV стадии, выявлены у половины пациентов (52 %), а наиболее ранний возраст их обнаружения составил 3 нед. Заключение. С учетом тяжести и потенциально прогрессирующего характера заболевания диагностика СЭВР на 1-м году жизни требует усовершенствования и особого внимания. Раннюю диагностику затрудняют недостаточно изученные этиологические и патогенетические аспекты заболевания, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения факторов, способствующих развитию и прогрессированию СЭВР.*

**Ключевые слова:** семейная экссудативная витреоретинопатия; аваскулярные зоны сетчатки; складки сетчатки; отслойка сетчатки; витреоретинальная патология у детей

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Гераськина Е.А. Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии при манифестации на первом году жизни. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 8–13. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-8-13>

## Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in the first year of life

Ludmila A. Katargina, Ekaterina V. Denisova, Elizaveta A. Geraskina✉

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

*Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare hereditary retinal disease characterized by polymorphism of clinical manifestations and varied prognoses. Diagnosing FEVR is particularly difficult when it manifests itself at an early age. Purpose: to analyze the clinical manifestations of FEVR in the first year of a child's life. Material and methods. 69 children with FEVR were observed at the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases from January 2012 to February 2020. Results. 15 children (2 girls and 13 boys, 22 % of all those observed) showed ophthalmic changes in their first year. The age of the patients revealing the first clinical signs ranged from 1 week to 8 months (the median was 4 months). 4 eyes (15 %) were found to have stage I of the disease, 9 (33 %) — stage II, 4 (15 %) — stage III, 7 (26 %) — stage IV, and 3 (11 %) — stage V. Stages III to V associated with bad functional prognosis were found in half of the cases (52 %), the earliest symptoms were detected at the age of 3 weeks. Conclusions. While FEVR is a severe and potentially progressive disease,*



its diagnosis during the 1st year of life is important and requires improvement. Early diagnosis is complicated by the fact that the etiological and pathogenetic aspects of the disease are underresearched, which makes it necessary to focus on studying the factors contributing to the development and progression of FEVR.

**Keywords:** familial exudative vitreoretinopathy; retinal avascular zones; retinal folds; retinal detachment; pediatric vitreoretinal diseases

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Katargina L.A., Denisova E.V., Geraskina E.A. Clinical manifestations of familial exudative vitreoretinopathy in the first year of life. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 8-13. (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-8-13>

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое наследственное, преимущественно двухстороннее прогрессирующее заболевание, характеризующееся аномальной или незавершенной васкуляризацией сетчатки, отличающееся полиморфизмом клинических проявлений, разными сроками манифестации и различным прогнозом [1–6]. Наиболее распространенной является классификация СЭВР, представленная в 1998 г. S. Pendergast и M. Trese [7] и дополненная в 2011 г. T. Ranchod и соавт. [2].

СЭВР передается по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному и X-сцепленному типу наследования с вариабельной пенетрантностью, но может иметь и спорадический характер [2]. Исследования к настоящему времени нарушения нуклеотидной последовательности (в генах *NDP*, *FZD4*, *LRP5*, *TSPAN12*, *ZNF408*, *KIF11*, *ATOH7*, *RCBTB1*, *CTNNA1*) объясняют лишь 38,7–43 % случаев развития заболевания [8–10].

По данным литературы, только 8–11 % пациентов при обращении имеют отягощенный семейный анамнез у родственников первой линии, а изменения на глазном дне в виде аваскулярных зон (АЗ), сосудистых изменений и ликеджа на периферии сетчатки иногда обнаруживают только при флуоресцентной ангиографии [6]. Таким образом, семейный анамнез играет лишь дополнительную роль в постановке диагноза.

Первые симптомы СЭВР могут выявляться от момента рождения до взрослого состояния, когда АЗ обнаруживают лишь при тщательном осмотре родственников пациента с СЭВР.

Прогноз СЭВР во многом зависит от своевременности диагностики и сроков манифестации заболевания [8]. По данным литературы, пациенты с ранней манифестацией имеют более тяжелый прогноз, в то время как при отсутствии прогрессирования до 20 лет заболевание в дальнейшем часто остается стабильным [11]. В настоящее время правильный диагноз сразу ставится лишь 14–28 % пациентов, более чем в половине случаев — в IV–V стадии и только у трети пациентов — в I–II, как правило, при обследовании членов семьи пациентов с установленным диагнозом [2, 12]. Наибольшую трудность и актуальность представляет диагностика СЭВР в грудном и раннем возрасте, когда возникает необходимость дифференциальной диагностики с широким спектром заболеваний (ретинопатия недоношенных, болезнь Норри, болезнь Коатса, исход внутриутробной инфекции, хориоретинит, ретинобластома и др.).

**ЦЕЛЬ** исследования — анализ особенностей клинических проявлений СЭВР при манифестации на первом году жизни.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с января 2012 г. по февраль 2020 г. находилось 69 детей с СЭВР, у 15 (22 %) из них (2 девочки и 13 мальчиков) первые

изменения со стороны глаз были выявлены на первом году жизни.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование (визометрия, авторефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), в том числе осмотр глазного дна с помощью трехзеркальной линзы и RetCam под наркозом, а также ультразвуковое исследование. Десять (67 %) пациентов наблюдались в динамике от 2 до 11 раз в сроки от 2 мес до 5 лет.

Диагноз СЭВР был поставлен на основании характерной клинической картины [1–5, 11], учитывались также данные предшествующих офтальмологических осмотров и семейный анамнез.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Причинами обращения родителей к врачу были: низкая острота зрения — жалобы родителей на отсутствие фиксации взора и слежения за игрушкой (3 человека, 20 %), постоянное или непостоянное косоглазие и/или нистагм (5, 33,3 %), изменение цвета зрачка (2, 13,3 %), лишь у 5 (33,3 %) детей изменения на глазном дне обнаружены при профилактическом осмотре офтальмологом по месту жительства (у одного — с отягощенным по СЭВР семейным анамнезом).

Большинство пациентов имели неотягощенный акушерский и перинатальный анамнез и не имели соматической патологии, только у 3 (20 %) из 15 ранее была выявлена характерная клиническая картина СЭВР у родственников.

Два ребенка родились раньше срока, на 34–35-й неделе гестации с массой тела 1900 и 2500 г, однако клиническая картина в обоих случаях не соответствовала ретинопатии недоношенных как по характеру нарушений, так и по динамике заболевания. Трое пациентов наблюдались у невролога с гипертензивно-гидроцефальным синдромом.

Первично пациенты были осмотрены в возрасте от одной недели до 8 мес, однако СЭВР по месту жительства была заподозрена только в 2 (15 %) случаях, у одного из пациентов — в связи с отягощенным семейным анамнезом. Наиболее частыми диагнозами, с которыми пациентов направляли в Центр, были: хориоретинит — 5 пациентов, первичное персистирующее гиперпластическое стекловидное тело (ППГСТ) — 3 пациента, отслойка сетчатки неясного генеза, ретинопатия недоношенных, болезнь Коатса, гемофтальм, косоглазие — по одному случаю.

Клинические проявления по стадиям на момент первого обращения к офтальмологу (выявления заболевания) представлены в таблице.

В большинстве случаев (у 11 (73 %) из 15 пациентов) СЭВР носила асимметричный характер, в том числе была односторонней у 3 (20 %) детей.

АЗ на периферии сетчатки с обрывом сосудов, атипичным ветвлением (по типу «щеток», штопорообразное извитие) и сосудистыми аркадами, характерные для I стадии

**Таблица.** Клинические проявления семейной экссудативной витреоретинопатии на момент манифестации у детей с дебютом заболевания на первом году жизни

**Table.** Clinical features of familial exudative vitreoretinopathy when it manifests in the first year of life

Пациент Patient	Возраст на момент первого обращения к офтальмологу Age at first visit to ophthalmologist	Стадия на момент первого обращения к офтальмологу Stage at first visit to a ophthalmologist		Возраст на момент обращения в Центр Age at first visit to Center
		лучший глаз best eye	парный глаз fellow eye	
1*	5 мес 5 months	Здоров	IVB	10 мес 10 months
2	5 мес 5 months	Здоров	IVB	8 мес 8 months
3	4 мес 4 months	Здоров	IVB	7 мес 7 months
4	2 мес 2 months	I	IIБ	2 мес 2 months
5	6 мес 6 months	I	IIА	4 года 4 years
6	4 мес 4 months	I	IIIА	12 мес 12 months
7*	1 нед 1 week	I	IIА	11 лет 11 years
8	2 мес 2 months	IIА	IIА	5 мес 5 months
9	3 нед 3 weeks	IIА	IIА	1 мес 3 нед 1 months 3 weeks
10*	8 мес 8 months	IIА	V	9 мес 9 months
11	3 мес 3 months	IIБ	IIIБ	14 мес 14 months
12	2 мес 2 months	IIIБ	IVА	11 мес 11 months
13	3 мес 3 months	IIIБ	V	11 мес 11 months
14	1 мес 1 months	IIIБ	IVB	6 мес 6 months
15	3 нед 3 weeks	IVB	V	2 мес 2 months

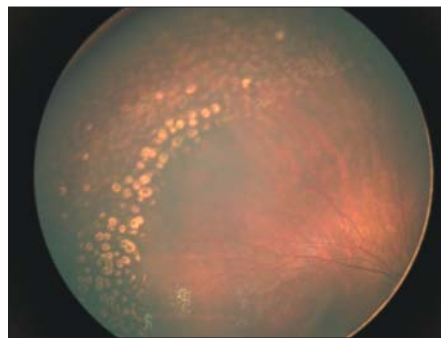
**Примечание.** \* — пациенты с отягощенным семейным анамнезом.

**Note.** \* — patients with burdened family history (relatives of these patients have vitreoretinopathy).

СЭВР, были выявлены у 4 доношенных детей в возрасте от одной недели до 6 мес на одном из глаз (15 %). АЗ располагалась в 2 глазах в верхне-наружном, в одном — в наружном отделах, ее ширина не превышала одного диаметра диска (ДД). В одном глазу наблюдалась протяженная (по всей височной половине) АЗ шире 2 ДД. Диагноз СЭВР был поставлен на основании характерной клинической картины более тяжелой стадии (IIА–IIIА) в парном глазу, в 2 случаях, кроме того, учитывался отягощенный семейный анамнез.

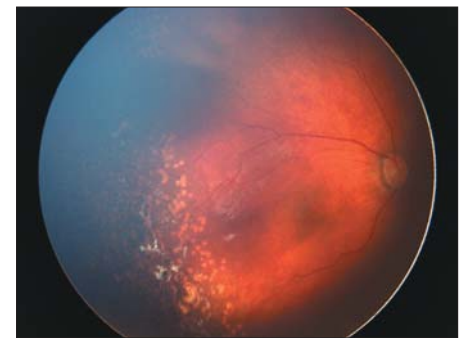
Стадия II, характеризующаяся наличием АЗ с ретиальной неоваскуляризацией без экссудации (IIА) или с экссудацией (IIБ), была обнаружена у 7 пациентов в возрасте от одной недели до 6 мес в 9 (33 %) глазах. В 5 глазах с почти круговыми АЗ шириной 1–2 ДД наблюдались множественные сосудистые мальформации: расширение аномальных концевых сосудов и сосудистых аркад, формирование микроаневризм и новообразованных сосудов. В двух глазах по границе АЗ наблюдались очаговые отложения твердого экссудата (стадия IIБ), при этом в одном

глазу АЗ располагалась в верхней половине сетчатки и была узкой, а в другом в наружной половине и была широкой (рис. 1). В 2 глазах выявлен эпиретинальный фиброз вдоль широких (более 2 ДД) АЗ в наружной половине (рис. 2).



**Рис. 1.** Правый глаз пациента № 11, 1 год 2 мес, IIБ-стадия СЭВР: патологически извитые, сосудистые «щетки», отложения твердого экссудата, аваскулярная зона, заблокированная лазеркоагулятами, в наружной половине сетчатки

**Fig. 1.** Original fundus picture of right eye of patient #11, age 1 year 2 months, FEVR stage IIB: pathologically twisted vessels, vascular "brushes", deposits of solid exudates, avascular zone with laser coagulants at outer half of the retina



**Рис. 2.** Правый глаз пациента № 8, 5 мес, IIА-стадия СЭВР: аваскулярная зона, блокированная крупными пигментированными и мелкими светлыми лазеркоагулятами, участки эпиретинального фиброза между лазеркоагулятами, извитые сосуды на границе с АЗ

В одном глазу течение процесса осложнилось преретинальным кровоизлиянием и частичным гемофтальмом в возрасте 11 мес.

Стадия III, характеризующаяся, наряду с вышеперечисленными изменениями, формированием локальной отслойки сетчатки, не затрагивающей макулярную зону, выявлена в 4 (15 %) глазах 4 пациентов в возрасте 11–14 мес. В 3 случаях сформировались складки сетчатки с тракционной деформацией ДЗН и височной гетеротопией макулы. В одном глазу наблюдалась юкстапапиллярная отслойка сетчатки площадью 1 ДД и локальная отслойка с отложением желтоватого экссудата и формированием массивной фиброзной ткани у границы АЗ на периферии. Макулярная зона в этом глазу была тракционно деформирована, но прилежала (рис. 3, А, Б). В другом случае складка сетчатки с отложением пигмента у границ тянулась от диска зрительного нерва (ДЗН) по ходу ниже-височного сосудистого пучка, заканчиваясь на периферии на границе с АЗ. В третьем — небольшая складка сетчатки с отложением твердого экссудата у основания сформировалась в наружном отделе, в четвертом — на периферии наблюдалась круговая отслойка сетчатки. У всех пациентов на периферии обнаружены почти круговые АЗ шириной 1 ДД с единичными «активными» сосудами на границе.

В 7 (26 %) глазах 6 пациентов в возрасте 2–10 мес (медиана — 7 мес) обнаружены изменения, характерные для IV стадии СЭВР: отслойка/складка сетчатки, включающая макулу. В 4 глазах наблюдалась складка сетчатки с сосудами, идущая от тракционно деформированного ДЗН через макулярную зону (рис. 4), в 2 — переходящая в локальную отслойку в височном отделе. В 3 глазах сформировалась отслойка сетчатки с вовлечением макулярной зоны. Аvascularные зоны определялись в 5 глазах (в 2 из-за отслойки сетчатки не визуализировались), из них в 2 — протяженные (распространявшиеся более чем на 180° в височной половине) и широкие. В 2 глазах узкие АЗ обнаружены только в наружном, в одном — в верхнем отделе. Множественные сосудистые мальформации вдоль АЗ и единичные на средней периферии в височном отделе (в зонах экссудации) наблюдались в 3 глазах.

Субретинальные и интратретинальные отложения твердого экссудата отмечались в 6 глазах (стадия IVB): в 2 (с протяженной АЗ) — в виде обширных полей, занимавших

всю наружную половину глазного дна и распространявшихся на периферии во внутренний отдел, в 4 — в виде очаговых отложений на границе АЗ и у основания складки сетчатки.

Эпиретинальные мембраны, распространяющиеся от центра к наружной, верхне- или ниже-наружной периферии, обнаружены в 5 глазах, преретинальные пленки на границе с аваскулярной сетчаткой — в 4. В одном глазу в наружном отделе вдоль АЗ наблюдался распространенный эпиретинальный фиброз, пронизанный новообразованными извитыми сосудами с сосудистыми клубочками на поверхности.

Отложение пигмента отмечалось в 4 глазах на периферии, в одном — по всему глазному дну, в 2 — в виде пигментной линии самоотграничения отслоенной сетчатки. В 2 глазах на границе с АЗ обнаружены сливные хориоретинальные атрофические очаги.

Стадия V — тотальная отслойка сетчатки с обширным отложением субретинального экссудата и множественными сосудистыми мальформациями — была выявлена в 3 (11 %) глазах 3 детей в возрасте 4, 10 и 11 мес.

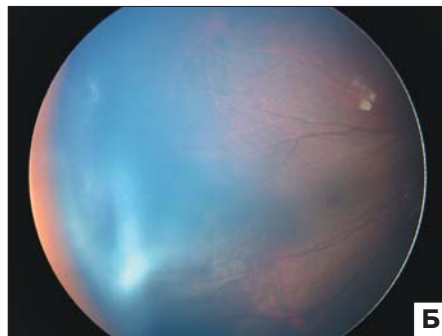
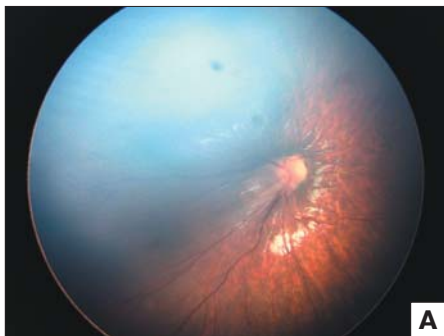
Таким образом, уже на первом году жизни проявления СЭВР характеризовались высокой вариабельностью: от I до V стадии, различными клиническими проявлениями даже в пределах одной стадии.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе имеются немногочисленные описания случаев СЭВР с ранней манифестацией [6, 13–16]. По нашим данным, из 69 пациентов с СЭВР у 15 (22 %) дебют заболевания произошел на первом году жизни. При этом клиническая картина заболевания была очень полиморфной, что характерно для СЭВР [2, 3, 8]. Следует подчеркнуть, что уже в этом возрасте у 10 (67 %) детей в 14 (52 %) глазах выявлена III–V стадия заболевания. Из них у 3 пациентов тяжелые стадии заболевания выявлены в обоих глазах в первый месяц жизни, что свидетельствует о важности ранней диагностики.

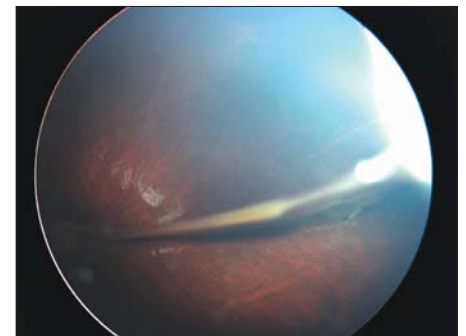
Двустороннее поражение наблюдалось нами у 12 (80 %) детей, причем у большинства (9 чел.) изменения были асимметричные, что соответствует данным литературы [2–3, 6, 12, 17].

Причины одностороннего/асимметричного поражения и разного течения заболевания до сих пор не изучены. Возможными факторами являются генетическая



**Рис. 3.** Правый глаз пациента № 12, 11 мес, IIIB-стадия СЭВР. А — тракционная деформация ДЗН, локальная юкстапапиллярная отслойка сетчатки с височной стороны, височная гетеротопия макулы. Б — тракционная деформация и височная гетеротопия макулы, локальная отслойка сетчатки на височной периферии с субретинальным экссудатом, экстраретинальная фиброзная ткань вдоль границы АЗ

**Fig. 3.** Original fundus picture of right eye of patient #12, age 11 months, FEVR stage IIIB. А — tractional deformation of the optic disc, local juxtapapillary retinal detachment from the temporal side, temporal macular heterotopy. Б — tractional deformation and temporal heterotopy of macular zone, local retinal detachment with deposits of solid exudate and epiretinal fibrosis from the temporal side



**Рис. 4.** Левый глаз пациента № 12, 11 мес, IVA-стадия СЭВР: складка сетчатки с сосудами, идущая от ДЗН к височной периферии, крепящаяся к задней капсуле хрусталика на периферии, отграниченная лазеркоагулятами

**Fig. 4.** Original fundus picture of left eye of patient #12, age 11 months, FEVR stage IVA: retinal fold from the optic disc to the temporal retina, attached to the posterior capsule of the lens on the periphery, laser coagulants on the border of the fold

вариабельность СЭВР и неодинаковая экспрессия генов в парных глазах [17]. Однако, учитывая описанное в литературе многообразие клинических проявлений СЭВР при одинаковых генетических изменениях [6, 18], можно предположить, что имеются и иные факторы, влияющие на срок манифестации и характер течения заболевания.

Дифференциальную диагностику с ретинопатией недоношенных следует проводить, основываясь на перинатальном анамнезе и характерном течении процесса при ретинопатии недоношенных. Однако нельзя исключать развития СЭВР и у недоношенных детей [2, 17–19]. На первом году жизни СЭВР также необходимо дифференцировать с такими заболеваниями, как болезнь Норри, болезнь Коатса, синдром ППГСТ, исход внутриутробной инфекции. При этом надо помнить, что, несмотря на полиморфизм клинических проявлений, главная особенность СЭВР — наличие АЗ на периферии сетчатки у доношенного, соматически здорового ребенка в одном или обоих глазах, как правило, в сочетании с витреоретинальной тракцией, ретинальной неоваскуляризацией и субретинальной экссудацией различной степени выраженности.

По месту жительства СЭВР была заподозрена лишь в 2 (13 %) случаях, остальным был поставлен ошибочный диагноз: хориоретинит, синдром ППГСТ, отслойка сетчатки неясного генеза, ретинопатия недоношенных, болезнь Коатса, гемофтальм, косоглазие. Это указывает на необходимость тщательной офтальмоскопии детей первого года жизни в декретированные сроки профосмотра — в 1 и 12 мес и при выявлении изменений сосудов сетчатки — проведения тщательной дифференциальной диагностики.

Грубые ошибки в постановке диагноза, возможно, возникают в результате недостаточной осведомленности врачей о клинических проявлениях СЭВР у детей раннего возраста. Существенное значение для правильной диагностики имеет осмотр родителей и братьев/сестер ребенка с подозрением на СЭВР (выявление АЗ и других изменений на периферии сетчатки, характерных для СЭВР), а также данные анамнеза о наличии у родственников заболеваний сетчатки в детском и молодом возрасте [5]. По данным Z. Wang и соавт. [12], при осмотре родственников пациентов с СЭВР у 59 (66 %) из 89 обнаружены патологические изменения. Заболевание в стадии I или II было диагностировано у 31 (52,5 %) члена семьи и стадии III, IV или V — у 28 (47,4 %) человек.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Клинические проявления СЭВР при манифестации на первом году жизни значительно варьируют: от узких аваскулярных зон на периферии сетчатки до ее тотальной отслойки. В половине случаев уже в этом возрасте наблюдаются III–IV стадии с низким функциональным прогнозом. Прогрессирующий характер патологии и часто асинхронное вовлечение обоих глаз обуславливают необходимость ранней диагностики и регулярного динамического наблюдения в течение всей жизни пациента. Вариабельность клинических проявлений может быть связана с генетической неоднородностью и различными механизмами реализации генетиче-

ских нарушений. Необходимо дальнейшее изучение факторов, влияющих на течение СЭВР, для прогнозирования развития процесса и профилактики осложнений.

## Литература/References

1. Criswick V., Schepens C.L. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am. J. Ophthalmol.* 1969 Oct; 68 (4): 578–94. doi: 10.1016/0002-9394(69)91237-9
2. Ranchod T.M., Ho L.Y., Drenser K.A., et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 2011 Oct; 118 (10): 2070–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.06.020
3. Gilmour D.F. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond).* 2015; 29: 1–14. doi:10.1038/eye.2014.70
4. Аветисов С.Э., Кащенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. Зрительные функции и их коррекция у детей: Руководство для врачей. Москва; 2005. [Avetisov S.E., Kashchenko T.P., Shamshinova A.M., eds. Visual functions and their correction in children. Moscow: Meditsina; 2005 (In Russian)].
5. Tang M., Ding X., Li J., et al. Novel mutations in FZD4 and phenotype-genotype correlation in Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Mol. Vis.* 2016; 22: 917–32.
6. Xia F., Lyu J., Fei P., et al. Diagnosis of complicated FEVR preoperatively and intra-/post-operatively: characteristics and risk factors for diagnostic timing. *BMC Ophthalmol.* 2019; 19: 126. doi:10.1186/s12886-019-1128-8
7. Pendergast S.D., Trese M.T. Familial exudative vitreoretinopathy. Results of surgical management. *Ophthalmology.* 1998 Jun; 105 (6): 1015–23. doi: 10.1016/S0161-6420(98)96002-X
8. Kashani A.H., Learned D., Nudleman E., et al. High prevalence of peripheral retinal vascular anomalies in family members of patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology.* 2014 Jan; 121 (1): 262–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.08.010
9. Rao F.Q., Cai X.B., Cheng F.F., et al. Mutations in LRP5, FZD4, TSPAN12, NDP, ZNF408, or KIF11 genes account for 38.7 % of Chinese patients with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017 May 1; 58 (5): 2623–9. doi: 10.1167/iovs.16-21324
10. Salvo J., Lyubasyuk V., Xu M., et al. Next-generation sequencing and novel variant determination in a cohort of 92 familial exudative vitreoretinopathy patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* March 2015; 56: 1937–46. doi:https://doi.org/10.1167/iovs.14-16065
11. Benson W.E. Familial exudative vitreoretinopathy. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc.* 1995; 93:473–521. PMID: PMC1312071
12. Wang Z., Chen C., Sun L., et al. Symmetry of folds in FEVR: A genotype-phenotype correlation study. *Exp. Eye Res.* 2019; 019 Sep; 186:107720. doi: 10.1016/j.exer.2019.107720
13. Gologorsky D., Chang J. S., Hess D. J., Berrocal A.M. Familial exudative vitreoretinopathy in a premature child. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina.* 2013 Nov 1; 44 (6): 603–5. doi: 10.3928/23258160-20131015-04
14. Li Y., Li J., Zhang X., Peng J., Li J., Zhao P. Identification of gene mutations in atypical retinopathy of prematurity cases. *Journal of ophthalmology.* 2020. Article ID 4212158. <https://doi.org/10.1155/2020/4212158>
15. Lee J., El-Dairi M.A., Tran-Viet D., et al. Longitudinal changes in the optic nerve head and retina over time in very young children with familial exudative vitreoretinopathy. *Retina.* 2019 Jan; 39 (1): 98–110. doi: 10.1097/IAE.0000000000001930
16. Karchner J.Z., Hartnett M.E. Familial exudative vitreoretinopathy presentation as persistent fetal vasculature. *Am. J. Ophthalmol. Case Rep.* 2017 Jun; 6: 15–7. doi: 10.1016/j.ajoc.2017.01.001
17. Toomes C., Bottomley H.M., Scott S., et al. Spectrum and frequency of FZD4 mutations in familial exudative vitreoretinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004 Jul; 45 (7): 2083–90. doi: 10.1167/iovs.03-1044
18. Boonstra F.N., van Nouhuys C.E., Schuil J., et al. Clinical and molecular evaluation of probands and family members with familial exudative vitreoretinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009 Sep; 50 (9): 4379–85. doi: 10.1167/iovs.08-3320
19. Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Денисова Е.В., Белова М.В., Осипова Н.А. Ретинопатия недоношенных: клинические проявления и дифференциальная диагностика. *Голова и шея.* 2017; 3: 17–24. [Kogoleva L.V., Katargina L.A., Denisova E.V., Belova M.V., Osipova N.A. Retinopathy of premature kids: clinical manifestations and differential diagnostics. *Head and Neck.* 2017; 3: 17–24 (in Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Л.А. Катаргина — концепция и дизайн исследования, написание и редактирование статьи; Е.В. Денисова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи; Е.А. Гераскина — сбор и обработка материала, написание статьи.

**Author's contribution:** L.A. Katargina — concept and design of the study, writing and final editing of the article; E.V. Denisova — concept and design of the study, data collection and analysis, writing and editing of the article; E.A. Geraskina — data collection and analysis, writing of the article.

Поступила: 06.12.2020. Переработана: 29.12.2020. Принята к печати: 11.01.2021

Originally received: 06.12.2020. Final revision: 29.12.2020. Accepted: 11.01.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

**Екатерина Валерьевна Денисова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии глаз у детей

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

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

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

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

**Ekaterina V. Denisova** — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of children's eye pathology

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

**Contact information:** Elizaveta A. Geraskina,  
Slinko.amalgam@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-14-18>

# Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов при двухэтапной витреальной хирургии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии

К.И. Коновалова , М.М. Шишкин, Р.Р. Файзрахманов

Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия

**Цель работы** — определить содержание про- и противовоспалительных цитокинов ( $IL-1\beta$ ,  $IL-8$ ,  $IL-10$ ,  $MCP-1$ ,  $ICAM-1$ ,  $VEGF$ ) в слезной жидкости (СЖ) пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) и осложненной начальной катарактой при одновременном выполнении факоемульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией ИОЛ и витреоретинальной хирургией (ВРХ) в сравнении с просто ВРХ. **Материал и методы.** В исследование включены 34 пациента с ПДР и осложненной начальной катарактой, разделенных на две группы. В I группе первый этап — ВРХ с силиконовой тампонадой, второй этап — ФЭК с имплантацией ИОЛ одновременно с плановым удалением силиконового масла (СМ). Во II группе первый этап — ФЭК с имплантацией ИОЛ одновременно с ВРХ + силиконовая тампонада. Второй этап — удаление СМ из витреальной полости. У пациентов обеих групп исследованы образцы СЖ до операции и на 2-е сутки после первого этапа хирургического лечения. **Результаты.** Во II группе по сравнению с I группой на 2-е сутки после первого этапа хирургического лечения повышены в 2,5–5 раз концентрации в СЖ  $IL-8$ ,  $MCP-1$ ,  $ICAM-1$ . **Заключение.** Повышение концентрации цитокинов  $IL-8$ ,  $MCP-1$  и  $ICAM-1$  в СЖ после одновременного выполнения ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ в сравнении с просто ВРХ указывает на необходимость дальнейшего изучения роли воспалительного компонента в патогенезе развития послеоперационных осложнений у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР.

**Ключевые слова:** цитокины; пролиферативная диабетическая ретинопатия; витреоретинальная хирургия; факоемульсификация катаракты

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Коновалова К.И., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р. Оценка уровня про- и противовоспалительных цитокинов при двухэтапной витреальной хирургии у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 14–8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-14-18>

## Assessment of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in two-phase surgical treatment of patients with advanced proliferative diabetic retinopathy

Karina I. Konovalova , Mikhail M. Shishkin, Rinat R. Fayzrakhmanov

N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia  
kaleria1992@yandex.ru

**The purpose** is to estimate the content of pro- and anti-inflammatory cytokines ( $IL-1\beta$ ,  $IL-8$ ,  $IL-10$ ,  $MCP-1$ ,  $ICAM-1$ ,  $VEGF$ ) in the tear liquid of patients with advanced proliferative diabetic retinopathy (PDR) and complicated primary cataract after phacoemulsification and IOL implantation performed simultaneously with vitreoretinal surgery vs. vitreoretinal surgery alone. **Material and methods.** 34 patients

with PDR and complicated primary cataract were divided into two groups. Group 1 received a two-phase surgical procedure: (a) vitreoretinal surgery (VRS) with silicone oil tamponade followed by (b) phacoemulsification surgery, IOL implantation and silicone oil removal. Group 2 was subjected to (a) phacoemulsification simultaneously with vitreoretinal surgery and silicone oil tamponade and (b) silicone oil removal from the vitreous cavity. Both groups had their tear liquid samples examined before the surgery and on the 2<sup>nd</sup> day after the 1<sup>st</sup> phase. **Results.** Group 2 revealed a 2 to 2.5 times higher concentration of IL-8, MCP-1 and ICAM-1 as compared to Group 1. **Conclusion.** Increased concentrations of IL-8, MCP-1, and ICAM-1 in the tear after phacoemulsification surgery and IOL implantation coupled with vitreoretinal surgery as compared to vitreoretinal surgery alone requires additional research of the role played by the inflammatory component in the pathogenesis of postsurgical complications in advanced PDR patients.

**Keywords:** cytokines; proliferative diabetic retinopathy; vitreoretinal surgery; phacoemulsification

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Konovalova K.I., Shishkin M.M., Fayzrakhmanov R.R. Assessment of pro- and anti-inflammatory cytokine levels in two-phase surgical treatment of patients with advanced proliferative diabetic retinopathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 14-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-14-18>

В настоящее время не вызывает сомнений, что витреоретинальная хирургия (ВРХ) является золотым стандартом хирургического лечения далеко зашедшей стадии пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР) [1]. Однако до сих пор не существует единого мнения по вопросу о сроках удаления начальной катаракты у данной категории пациентов. Ряд авторов придерживаются мнения, что следует выполнять фактоэмульсификацию катаракты (ФЭК) одновременно с ВРХ, и обосновывают это лучшей визуализацией глазного дна во время и после оперативного вмешательства, наличием технических сложностей при удалении катаракты на авитреальном глазу [2, 3]. Но в то же время, как показывают результаты наших исследований, одновременное выполнение ВРХ и ФЭК сопровождается более выраженной ответной воспалительной реакцией и увеличивает риск развития послеоперационных осложнений [4]. Наши наблюдения подтверждаются и работами других авторов, которые также отмечают более выраженное послеоперационное воспаление после комбинированной хирургии по сравнению с просто ВРХ [5, 6].

В последнее время несомненный интерес вызывает изучение патогенетических аспектов развития и прогрессирования ПДР. Анализ научных публикаций, посвященных данной проблеме, свидетельствует о роли воспалительного процесса в патогенезе ПДР [7–9]. Известно, что важным фактором возникновения и развития воспалительного процесса является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Показано, что у пациентов с ПДР достоверно повышена концентрация провоспалительных цитокинов, а также отмечено достоверное повышение их концентрации после выполнения ВРХ [8–11].

В то же время исследование и анализ содержания уровня про- и противовоспалительных цитокинов в слезной жидкости (СЖ) у пациентов с далеко зашедшей ПДР и осложненной начальной катарактой при одновременном выполнении ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ в сравнении с просто ВРХ практически не проводились.

**ЦЕЛЬ** работы — изучить содержание про- и противовоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, MCP-1, ICAM-1, VEGF) в СЖ у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой при одновременном выполнении ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ в сравнении с просто ВРХ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено наблюдательное одноцентровое проспективное исследование. Обследовано 34 пациента с далеко

зашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой. Формулировку диагноза «далеко зашедшая стадия» ПДР использовали в соответствии с «Модифицированной классификацией диабетической ретинопатии ETDRS» [12]. Критерии включения: наличие далеко зашедшей стадии ПДР и осложненной начальной катаракты; сахарный диабет (СД) II типа в стадии компенсации/субкомпенсации (целевое значение Hb<sub>A1c</sub> < 7,5%); пациенты, которым в ходе ВРХ вводили силиконовое масло (СМ). Критерии исключения: СД в стадии декомпенсации (целевое значение Hb<sub>A1c</sub> > 7,5%); ранее перенесенные травмы или оперативные вмешательства на глазном яблоке; наличие рубцеоза радужки, открытоугольной или закрытоугольной глаукомы; декомпенсированная артериальная гипертензия (артериальное давление > 160/100 мм рт. ст.); менее чем 6 мес после перенесенного инфаркта миокарда и острого нарушения мозгового кровообращения.

Показаниями к ВРХ являлись: витреопапиллярный тракционный синдром (n = 14) — 41,2%, витреоретинальный тракционный синдром (n = 8) — 23,5%, тракционная отслойка сетчатки (n = 12) — 35,3%. Исследуемые группы были сопоставимы по длительности и типу СД, его компенсации, возрасту и гендерной принадлежности (p > 0,05) (табл. 1).

Всем пациентам была выполнена ВРХ с тампонадой витреальной полости СМ. В зависимости от сроков удаления начальной катаракты были выделены две группы.

— Группа I (n = 17) — пациенты с ПДР, которым ВРХ и ФЭК были выполнены поэтапно: первый этап — ВРХ с силиконовой тампонадой, второй этап — ФЭК + имплантация ИОЛ одновременно с плановым удалением СМ.

— Группа II (n = 17) — пациенты с ПДР, которым ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ с силиконовой тампонадой были

**Таблица 1.** Клинико-лабораторная характеристика обследованных пациентов (n = 34)

**Table 1.** Clinical and laboratory characteristics of the examined patients (n = 34)

Показатель Parameter	Группа I Group I n = 17	Группа II Group II n = 17
Возраст, лет Age, yrs	62,7 ± 12,1	61,7 ± 6,3
Пол (мужской/женский) Gender (male/female)	7/10	8/9
Длительность СД Diabetes mellitus duration	17,2 ± 6,3	17,4 ± 5,1
Целевое значение Hb <sub>A1c</sub> Target Hb <sub>A1c</sub> level	6,76 ± 1,32	6,82 ± 1,24

выполнены одномоментно. Второй этап — удаление СМ из витреальной полости.

Объем ВРХ у всех пациентов включал 3-портовую микроинвазивную витрэктомия 25G с сегментацией и деляминацией фиброваскулярных мембран, эндолазеркоагуляцией сетчатки, тампонадой витреальной полости СМ. ФЭК выполняли по стандартной методике. Пациентам обеих групп второй этап — удаление СМ — осуществляли с помощью 2-портового доступа с использованием инструментов 25G через 2–6 мес после ВРХ.

Для проведения лабораторных иммунологических исследований отобрали 68 проб СЖ. Забор 70–100 мкл СЖ производили с помощью автоматического пипеточного дозатора «Ленпипет ЛАЙТ» (10–100 мкл) из нижнего свода конъюнктивной полости до операции и на 2-е сутки после первого этапа хирургического лечения у пациентов обеих групп. Собранные образцы СЖ помещали в стерильные пробирки типа Eppendorf и однократно замораживали при температуре -20 °С. Срок хранения образцов не превышал 6 мес.

Исследование образцов СЖ проводилось методом мультиплексного анализа. Для определения уровня 6 цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-8, IL-10, MCP-1, ICAM-1, VEGF) использовали метод проточной флуориметрии на 2-лучевом лазерном автоматизированном анализаторе (Bio-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) с использованием коммерческих тест-систем Pro human Single-Plex set для каждого исследуемого цитокина с предварительным смешиванием в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Концентрация цитокинов в исследуемых образцах высчитывалась автоматически с использованием программы Bio-Plex Manager.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом при ФГБУ «НМХЦ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (протокол № 12 от 17.06.2020). Получено информированное согласие на участие в исследовании у всех пациентов.

Статистическая обработка результатов выполнена с помощью t-теста для независимых выборок в программе Statistica 12. Результаты описательной статистики в таблицах 1 и 2 представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где  $M$  — среднее значение,  $\sigma$  — стандартное отклонение. Критический уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ цитокинового профиля СЖ пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР и осложненной начальной катарактой выявил, что концентрации IL-1 $\beta$  и IL-10 оказались ниже порогового уровня, а статистически значимые различия были обнаружены в уровне следующих цитокинов: IL-8, MCP-1, VEGF и ICAM-1.

Данные, представленные в таблице 2, показывают, что у пациентов обеих групп статистически значимой разницы в концентрации изучаемых цитокинов (IL-8, MCP-1, VEGF и ICAM-1) до оперативного лечения не обнаружено ( $p > 0,05$ ).

Концентрация IL-8, являющегося мощным медиатором воспаления, в СЖ пациентов II группы на 2-е сутки после комбинированного выполнения ВРХ и ФЭК более чем в 4 раза выше ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов I группы после ВРХ. В то время как уровень моноцитарного хемотаксического протеина-1 (MCP-1), обладающего выраженными провоспалительными свойствами, после первого этапа хирургического лечения у пациентов II группы оказался в 2,5 раза выше, чем у пациентов I группы ( $p < 0,001$ ).

Концентрация фактора межклеточной адгезии (ICAM-1) у пациентов после факовитрэктомии увеличена в 5 раз относительно показателя пациентов I группы, которым была выполнена ВРХ ( $p < 0,001$ ).

Высокие концентрации провоспалительных цитокинов IL-8, MCP-1 и ICAM-1, вероятно, отражают их участие в воспалительном звене патогенеза послеоперационных осложнений у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР.

Интерлейкин-8 (IL-8) (СХС-хемокин) является одним из основных хемокинов, принимающих участие в регуляции воспалительного ответа, обеспечивая аттракцию нейтрофилов и лимфоцитов к очагу воспаления [7, 10]. В ряде исследований показано достоверное увеличение концентрации IL-8 в стекловидном теле (СТ) у пациентов с ПДР [9, 11]. Авторы отмечают, что повышенные уровни IL-8 и MCP-1 могут быть маркерами ишемической воспалительной реакции и предшествовать развитию неоваскуляризации при ПДР [9–11]. Y. Wakabayashi и соавт. [13] выдвинули предположение, что повышенные концентрации и взаимодействие IL-8, MCP-1, эндотелиального сосудистого фактора роста (VEGF) и других цитокинов приводят к активации неоангиогенеза через воспалительный процесс. J. Boss и соавт. [14] показали, что повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-8, IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$  в СТ регистрируется не только у пациентов с ПДР, но и у пациентов с непролиферативной стадией ДР. Предполагается, что повышенная концентрация и накопление данных медиаторов воспаления способствует прогрессированию ДР и ранней гибели нейрональных клеток сетчатки [14, 15].

Моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) (СС-хемокин) — провоспалительный цитокин, хемоаттрактант для моноцитов, макрофагов и активированных Т-лимфоцитов, является мощным индуктором ангиогенеза и фиброзной пролиферации [9, 11]. Исследования, проведенные J. Liu и соавт. [16], показали достоверное увеличение концентрации MCP-1 и IP-10 в СЖ пациентов с ДР

**Таблица 2.** Концентрация цитокинов (пг/мл) в слезной жидкости до хирургического лечения и на 2-е сутки после ВРХ ( $M \pm \sigma$ )  
**Table 2.** Concentration of cytokines (pg/ml) in the tear samples before surgical treatment and on the 2<sup>nd</sup> day after vitreoretinal surgery ( $M \pm \sigma$ )

Цитокины Cytokines	Группа I Group I		Группа II Group II	
	до операции before surgery n=17	на 2-е сутки после ВРХ 2 days after VRS n=17	до операции before surgery n=17	на 2-е сутки после ВРХ 2 days after VRS n=17
IL-8	23,59 $\pm$ 8,9	118,86 $\pm$ 19,20*	24,89 $\pm$ 9,70	481,35 $\pm$ 69,60*#
MCP-1	91,28 $\pm$ 19,9	161,68 $\pm$ 33,90*	94,16 $\pm$ 21,78	398,84 $\pm$ 62,17*#
VEGF	117,80 $\pm$ 23,57	149,90 $\pm$ 32,81	116,61 $\pm$ 24,46	148,33 $\pm$ 31,10
ICAM-1	1834,10 $\pm$ 337,68	9210,76 $\pm$ 2857,40*	1845,5 $\pm$ 329,9	48723,79 $\pm$ 9412,58*#

**Примечание.** \* —  $p < 0,001$  к значениям до лечения, # —  $p < 0,001$  к значениям I группы на 2-е сутки после ВРХ.

**Note.** \* —  $p < 0.001$  in relation to the values before treatment, # —  $p < 0.001$  in relation to the values of group I on the 2<sup>nd</sup> day after the vitreoretinal surgery (VRS).



относительно контрольной группы. Большое число работ посвящено оценке влияния повышенного уровня МСР-1 во влаге передней камеры и СТ на течение ДР [9–11]. Так, J. Jonas и соавт. [17] отметили, что высокий уровень ICAM-1, МСР-1, IL-6, IL-8, VEGF во влаге передней камеры у пациентов с СД напрямую коррелирует с увеличением толщины центральной зоны сетчатки. S. Yoshida и соавт. [11] сравнили концентрации МСР-1 и IL-6 в СТ у пациентов с ПДР до витрэктомии и примерно через 7 мес после нее во время имплантации ИОЛ и показали, что содержание цитокинов достоверно выше после выполнения ВРХ. Вместе с тем уровень МСР-1 в СТ достоверно выше у пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО), чем у пациентов без ДМО, что может указывать на наличие длительного воспаления даже после успешной ВРХ у данной категории больных [9].

Молекула межклеточной адгезии I типа (ICAM-1) опосредует адгезию и трансмиграцию лейкоцитов, потенцируя лейкоцитоз, который, в свою очередь, играет важную роль в повреждении эндотелиальных клеток и нарушении сосудистой проницаемости [17, 18]. Усиление экспрессии ICAM-1, а также VCAM-1, PECAM-1 и Р-селектина приводит к адгезии лейкоцитов к клеткам эндотелия и увеличению синтеза провоспалительных цитокинов, хемокинов и факторов сосудистой проницаемости, способствуя повреждению плотных контактов между эндотелиальными клетками и приводя к инфильтрации нейросенсорной сетчатки лейкоцитами с последующим нарушением гематоретинального барьера. Показано, что блокада ICAM-1 моноклональными антителами тормозит адгезию лейкоцитов и может предотвратить потерю перicyтов и эндотелиальных клеток, поддерживая гематоретинальный барьер [18, 19].

Статистически значимой разницы в концентрации VEGF в исследуемых группах не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Кроме того, средние значения вазопротрофинового фактора VEGF составили  $117,80 \pm 23,57$  и  $116,61 \pm 4,46$  пг/мл до хирургического лечения,  $149,90 \pm 32,81$  и  $148,33 \pm 31,10$  пг/мл после операции у пациентов I и II групп соответственно. Следует отметить, что эти данные ниже показателей VEGF-A в СЖ пациентов с ДР, представленных другими авторами [8, 9], что, в свою очередь, может быть связано с уменьшением продукции данного цитокина поврежденными клетками сетчатки на далеко зашедшей стадии ПДР. Наши результаты отчасти согласуются с данными ряда исследователей, которые также отмечают значительное снижение уровня VEGF-A у пациентов с далеко зашедшей ПДР. Так, исследования, проведенные Ю.А. Борзиловой и соавт. [20] при изучении уровня VEGF-A в СЖ при различных стадиях ДР, выявили, что у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР, при которой отмечены фатальные изменения сетчатки и стекловидного тела (отслойка, выраженный глиоз), но без признаков неоваскуляризации переднего отрезка глаза, выявлено значительное снижение этого показателя.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР после одновременного выполнения ФЭК с имплантацией ИОЛ и ВРХ достоверно повышена концентрация IL-8, МСР-1 и ICAM-1 в СЖ в сравнении с просто ВРХ. Это указывает на необходимость дальнейшего изучения роли воспалительного компонента в патогенезе развития послеоперационных осложнений у пациентов с далеко зашедшей стадией ПДР.

## Литература/References

1. Петрачков Д.В., Казаков И.С., Артемов М.А., Аржуханов Д.Д. Особенности послеоперационного периода у пациентов с тракционной отслойкой сетчатки на фоне пролиферативной диабетической ретинопатии с завершением операции на сбалансированном физиологическом растворе (без тампонады). Современные технологии в офтальмологии. 2019; 26 (1): 147–52. [Petrachkov D.V., Kazakov I.S., Artemov M.A., Arzhukhanov D.D. Features of the postoperative period in patients with traction retinal detachment on the background of proliferative diabetic retinopathy with the completion of surgery on a balanced salt solution (without tamponade). *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019; 26 (1): 147–52 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-147-152>
2. Rey A., Jurgens J., Maseras X., et al. Visual outcome and complications of cataract extraction after pars plana vitrectomy. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 12: 989–94. <https://doi.org/10.2147/oph.s161223>
3. Rajesh S.J. Phacoemulsification in completely vitrectomized eyes: intraoperative analysis of modified phaco sleeve. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2016; 64 (9): 659–62. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.97072>
4. Коновалова К.И., Шишкин М.М., Файзрахманов Р.Р. Выполнение фактоэмulsionификации начальной катаракты у пациентов с далеко зашедшей стадией пролиферативной диабетической ретинопатии вторым этапом после витреоретинальной хирургии. Сахарный диабет. 2020; 23 (5): 452–8. [Konovalova K.I., Shishkin M.M., Fayzrahmanov R.R. Phacoemulsification of primary cataract by the second stage after vitreoretinal surgery of PDR patients. *Diabetes mellitus*. 2020; 23 (5): 452–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.14341/DM12256>
5. Rivas-Aguino P., Garcia-Amaris R.A., Berrocal M.H., et al. Pars plana vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation for the management of cataract and proliferative diabetic retinopathy: comparison of a combined versus two-step surgical approach. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol*. 2009; 84 (1): 31–8. <https://doi.org/10.4321/s0365-66912009000100005>
6. Treumer F., Bunse A., Rudolf M., Roeder J. Pars plana vitrectomy, phacoemulsification and intraocular lens implantation. Comparison of clinical complications in a combined versus two-step surgical approach. *Graefes' Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2006; 244 (7): 808–15. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0146-9>
7. Трунов А.Н., Черных Д.В., Еремина А.В., Черных В.В. Цитокины и факторы роста в патогенезе пролиферативной диабетической ретинопатии. Офтальмохирургия. 2017; 1: 93–7. [Trunov A.N., Chernykh D.V., Eremina A.V., Trunov V.V. Cytokines and growth factors in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy. *The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2017; 1: 93–7 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-1-93-97>
8. Нероев В.В., Зайцева О.В., Балацкая Н.В., Лазутова А.А. Локальная и системная продукция 45 цитокинов при осложненной пролиферативной диабетической ретинопатии. Медицинская иммунология. 2020; 22 (2): 301–10. [Neroev V.V., Zaytseva O.V., Balatskaya N.V., Lazutova A.A. Local and systemic production of 45 cytokines in complicated proliferative diabetic retinopathy. *Medical Immunology*. 2020; 22 (2): 301–10 (in Russian)]. <https://doi.org/10.15789/1563-0625-LAS-1802>
9. Lopez-Contreras A.K., Martinez-Ruiz M.G., Olvera-Montano C., et al. Importance of the use of oxidative stress biomarkers and inflammatory profile in aqueous and vitreous humor in diabetic retinopathy. *Antioxidants (Basel)*. 2020. 9 (9): 891. <https://doi.org/10.3390/antiox9090891>
10. Raczynska D., Lisowska K.A., Pietruczuk K., et al. The level of cytokines in the vitreous body of severe proliferative diabetic retinopathy patients undergoing posterior vitrectomy. *Current pharmaceutical design*. 2018; 24 (27): 3276–81. <https://doi.org/10.2174/1381612824666180926110704>
11. Yoshida S., Kubo Y., Kobayashi Y., et al. Increased vitreous concentration of MСР-1 and IL-6 after vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy: possible association with postoperative macular oedema. *British Journal of Ophthalmology*. 2015; 99 (7): 960–6. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306366>
12. Балашевич Л.И., Бржеский В.В., Измайлов А.С. Глазные проявления диабета. СПб.: Изд. дом СПб МАПО; 2004. [Balashevich L.I., Brzhesky V.V., Izmailov A.S. Ocular manifestations of diabetes mellitus. *Izd. Dom Spb MAPO*; 2004 (in Russian)].
13. Wakabayashi Y., Usui Y., Okumuki Y., et al. Intraocular VEGF level as a risk factor for postoperative complications after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012; 53 (10): 6403–10. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10367>
14. Boss J.D., Singh P.K., Pandya H.K., et al. Assessment of neurotrophins and inflammatory mediators in vitreous of patients with diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2017; 58: 5594–603. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21973>
15. Rubsam A., Parikh S., Fort P.E. Role of inflammation in diabetic retinopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19 (4): 942. <https://doi.org/10.3390/ijms19040942>

16. Liu J., Shi B., He S., et al. Changes to tear cytokines of type 2 diabetic patients with or without retinopathy. *Molecular Vision*. 2010 Dec; 16: 2931–8. PMID: 21203348
17. Jonas J.B., Jonas R.A., Neumaier M., Findeisen P. Cytokine concentration in aqueous humor of eyes with diabetic macular edema. *Retina*. 2012; 32 (10): 2150–7. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182576d07>
18. Ying Yan, Li Zhu, Ling Hong, et al. The impact of ranibizumab on the level of intercellular adhesion molecule type 1 in the vitreous of eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2016; 94 (4): 358–64. <https://doi.org/10.1111/aos.12806>
19. Bhagat N., Grigorian R.A., Tutela A., Zarbin M.A. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Survey of Ophthalmology*. 2009; 54 (1): 1–32. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2008.10.001>
20. Борзилова Ю.А., Болдырева Л.А., Шлык И.В. и др. Уровень VEGF-A в слезной жидкости при диабетической ретинопатии. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2015; 6 (155): 16–8. [Borzilova Yu.A., Boldyreva L.A., Shlyk I.V., et al. The level of VEGF-A in the lacrimal fluid of diabetic retinopathy. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik*. 2015; 6 (155): 16–8 (in Russian)].

**Вклад авторов в работу:** К.И. Коновалова — сбор и обработка данных, написание текста статьи; М.М. Шишкин — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, хирургическое лечение пациентов, редактирование статьи; Р.Р. Файзрахманов — анализ полученных данных, хирургическое лечение пациентов, редактирование статьи.

**Authors' contribution:** K.I. Konovalova — data collection and processing, writing the article; M.M. Shishkin — concept and design of the study, data analyzing, surgical treatment of the patients, editing the article; R.R. Fayzrakhmanov — data analyzing, surgical treatment of the patients, editing the article.

*Поступила: 18.01.2021. Переработана: 05.02.2021. Принята к печати: 18.02.2021*  
*Originally received: 18.01.2021. Final revision: 05.02.2021. Accepted: 18.02.2021*

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

*Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ул. Нижняя Первомайская, д. 70, Москва, 105203, Россия*

**Карина Игоревна Коновалова** — врач-офтальмолог

**Михаил Михайлович Шишкин** — д-р мед. наук, профессор, главный офтальмолог

**Ринат Рустамович Файзрахманов** — д-р мед. наук, заведующий центром офтальмологии

**Для контактов:** Карина Игоревна Коновалова,  
 kaleria1992@yandex.ru

*N.I. Pirogov National Medical and Surgical Center, 70, Nizhnyaya Pervomayskaya St., Moscow, 105203, Russia*

**Karina I. Konovalova** — ophthalmologist

**Mikhail M. Shishkin** — Dr. of Med. Sci., professor, chief ophthalmologist

**Rinat R. Fayzrakhmanov** — Dr. of Med. Sci., head of the center of ophthalmology

**Contact information:** Karina I. Konovalova,  
 kaleria1992@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24>

# Электрофизиологические маркеры развитых стадий глаукомной оптической нейропатии

В.И. Котелин<sup>✉</sup>, М.В. Зуева, И.В. Цапенко, С.Ю. Петров, А.Н. Журавлева

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

**Цель** — определить изменения электрофизиологических показателей, отражающих специфические нарушения функции ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) на развитых стадиях глаукомной оптической нейропатии (ГОН). **Материал и методы.** В исследовании приняли участие 35 пациентов (55 глаз) в возрасте 51–76 лет ( $63,1 \pm 7,7$  года) с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), предварительно разделенных на две подгруппы: с ПОУГ развитой (24 пациента, 27 глаз) и далеко зашедшей стадиями (24 пациента, 28 глаз). Сравнимая по возрасту контрольная группа (51–72 года,  $59,8 \pm 5,9$  года) включала 28 относительно здоровых лиц (32 глаза). Регистрировали транзистентную и стационарную паттерн-электроретинограмму (ПЭРГ) и фотопический негативный ответ (ФНО) по стандартам ISCEV. **Результаты.** Установлено снижение амплитуд волн N95 и P50 транзистентной ПЭРГ и стационарной ПЭРГ, степень которого обратно зависела от углового размера стимула, что резко отличало развитые стадии ПОУГ от начальной ГОН. Развитые стадии характеризуются снижением амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии, и индекса ФНО/б. Угнетение этих показателей тем значительнее, чем больше сила вспышки. Установлено значительное по сравнению с возрастной нормой удлинение пиковой латентности N95 для паттернов всех угловых размеров и менее выраженное удлинение латентности волны P50, значимое только для мелких стимулов ( $0,8^\circ$  и  $0,3^\circ$ ). Латентности стационарной ПЭРГ и ФНО практически не отличались от значений возрастной нормы. **Заключение.** Выявленная редукция амплитуды волн N95 и P50 транзистентной и стационарной ПЭРГ, ФНО и индекса ФНО/б, а также удлинение пиковой латентности волн N95 и P50 транзистентной ПЭРГ могут являться маркерами функциональных изменений в сетчатке, связанными с неадаптивной пластичностью или отражающими комбинацию процессов адаптивной пластичности и дегенерации ГКС. Дальнейшие исследования в этой области позволяют дать более точную характеристику найденным закономерностям и применить полученные результаты в клинической практике.

**Ключевые слова:** развитые стадии первичной открытоугольной глаукомы; глаукомная оптическая нейропатия; паттерн-ЭРГ; фотопический негативный ответ; клинически значимые биомаркеры

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Котелин В.И., Зуева М.В., Цапенко И.В., Петров С.Ю., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры развитых стадий глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 19–24. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24>

## Electrophysiological markers of advanced stages of glaucomatous optic neuropathy

Vladislav I. Kotelin<sup>✉</sup>, Marina V. Zueva, Irina V. Tsapenko, Sergey Yu. Petrov, Anastasia N. Zhuravleva

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

**Purpose:** to determine the changes in electrophysiological parameters reflecting specific dysfunctions of retinal ganglion cells (RGCs) at advanced stages of glaucomatous optic neuropathy (GON). **Material and methods.** The study involved 35 patients (55 eyes) aged 51–76 ( $63.1 \pm 7.7$  years) with primary open-angle glaucoma (POAG), divided into two subgroups depending on POAG stages: developed (24 patients, 27 eyes) and advanced stages (24 patients, 28 eyes). The age-matched control group (aged 51–72,  $59.8 \pm 5.9$ ) included 28 relatively

healthy individuals (32 eyes). Transient and steady-state pattern ERG (PERG) and photopic negative response (PhNR) were recorded according to ISCEV standards. **Results.** A decrease in the amplitude of the transient PERG's N95 and P50-waves and steady-state PERG was found, the degree of which showed an inverse dependence on the angular size of the stimulus, which clearly distinguished the developed and advanced POAG stages from the initial GON. The developed stages are characterized by a decrease in the PhNR amplitude, calculated from the baseline, and the PhNR/b index, the reduction of which was the more significant the greater the intensity of the flash. A significant delay of the N95 peak for patterns of all angular sizes and a less pronounced lengthening of the latency of the P50 wave (significant only for small stimuli 0.8° and 0.3°) in comparison with the age norm were found. The latencies of the steady-state PERG and PhNR practically did not differ from the age norm values. **Conclusion.** The revealed reduction in the amplitudes of N95 and P50 waves of transient and steady-state PERG, PhNR, and the PhNR/b index, as well as an increase in the peak latency of N95 and P50 waves of transient PERG, may be markers of functional changes in the retina associated with non-adaptive plasticity or reflecting a combination of the processes of adaptive plasticity and degeneration of RGCs. Further research in this area will help give a more accurate characterization of the found regularities and apply the obtained results in clinical practice.

**Keywords:** advanced stages of primary open-angle glaucoma; glaucomatous optic neuropathy; pattern-ERG; photopic negative response; clinically significant biomarkers

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Kotelin I.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Petrov S.Yu., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of advanced stages of glaucomatous optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 19-24 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-19-24>

Глобальная распространенность глаукомы среди людей в возрасте 40–80 лет составляет 3,54 % [1]. Количество больных глаукомой с каждым годом увеличивается — по прогнозам, к 2040 г. оно достигнет 111,8 млн человек, что определяет актуальность повышения знаний о патогенезе глаукомы, ее раннего выявления и мониторинга прогрессирования.

В последние годы значительный интерес вызывает поиск чувствительных маркеров ранних стадий первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), включая доклиническую диагностику глаукомной оптической нейропатии (ГОН), для которой показана высокая эффективность электрофизиологических исследований (ЭФИ) и корреляция результатов морфофункциональных тестов [2, 3]. Оценка продвинутой стадии глаукомы на сегодняшний день выполняется с целью мониторинга прогрессирующего характера течения методами компьютерной периметрии и оптической когерентной томографии (ОКТ), каждый из которых имеет свои преимущества и ограничения. Так, оценка дефектов в поле зрения (ПЗ) с помощью статической автоматической периметрии (САП) и других периметрических тестов информативна при установленном диагнозе «глаукома» в 40–60 % случаев [4]. Оценка дефектов в поле зрения с помощью САП и других периметрических тестов более информативна при установленной глаукоме поздних стадий: от развитой до далеко зашедшей [4]. Напротив, ОКТ долгое время считалась более чувствительным методом для выявления прогрессирования заболевания на ранних стадиях, но малоэффективной в развитых стадиях ПОУГ [5–7]. Недавние исследования показали, что визуализация комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в макулярной области с помощью современных технологий ОКТ полезна для оценки прогрессирования ГОН и в продвинутых стадиях [7]. Таким образом, оба метода (ОКТ и САП) играют большую роль в клинической практике для мониторинга прогрессирования периметрической глаукомы.

С другой стороны, еще один аспект определяет важность изучения функционального состояния сетчатки в поздних стадиях глаукомы, кроме оценки ее прогрессирования. Для развития превентивной медицины большое значение может иметь объективная функциональная (и структурно-функциональная) визуализация тех специфических изменений сетчатки, которые лежат в основе персональной невосприимчивости пациента к лечению и могут определять

прогноз течения заболевания. Выявление таких функциональных биомаркеров может иметь практическое значение для определения в будущих исследованиях прогностических критериев по данным ЭФИ, ОКТ и САП.

Сегодня накоплены доказательства, что ПОУГ является нейродегенеративным заболеванием, при котором происходит изменение нейронных сетей не только в сетчатке, но и в мозге [8, 9]. В процессе развития ГОН наиболее ранними признаками являются потеря дендритов и синапсов в сетчатке и латеральном колленчатом теле (ЛКТ) [9–12]. Активность ГКС, оцениваемая по амплитудным и временным параметрам паттерн-ЭРГ, ухудшается намного раньше изменений в слое нервных волокон сетчатки (СНВС) при прогрессировании ПОУГ. Это состояние называется критическим периодом дисфункции, или пластической стадией ГОН [2, 10, 13]. В этот период происходят изменения сложности дендритного ветвления ГКС во внутреннем плексиформном слое (ВПС) сетчатки [12, 14] и нейритов в ЛКТ [11]. Еще до изменений, видимых на периметрии, происходит как исчезновение синапсов и нейрональных отростков [15], так и образование новых синаптических контактов [16]. Показано, что в ЛКТ сначала происходит избыточное ветвление дендритов, а затем развивается упрощение дендритного дерева [17]. Все эти признаки относят к проявлениям так называемой адаптивной пластичности зрительной системы.

Важно отметить, что изменения сетчатки при возрастных заболеваниях различного генеза, таких как глаукома, связанная с возрастом макулярная дегенерация и диабетическая ретинопатия, имеют общие молекулярные механизмы [18] и вызывают сходные изменения структуры сетчатки — общие признаки ремоделирования ее нейронных сетей [19].

В ранних стадиях заболеваний сетчатки и центральной нервной системы (ЦНС) различного генеза наблюдаются тонкие изменения клеточной структуры и нейронных сетей, которые отражают адаптивную нейропластичность и направлены на поддержание их сохранности [20]. В развитых стадиях нейродегенеративных заболеваний изменения носят характер неадаптивной пластичности, которая неэффективна для восстановления структурной и функциональной целостности нервной ткани [20]. Это говорит об актуальности изучения биомаркеров и механизмов адаптивной и неадаптивной пластичности при нейродегенеративной патологии сетчатки и мозга.

**ЦЕЛЬ** исследования — определение изменений электрофизиологических показателей, отражающих специфические нарушения функции ГКС на развитых стадиях ГОН, возможно связанные с неадаптивной пластичностью нервной ткани.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 35 пациентов (55 глаз) 51–76 лет (в среднем  $63,1 \pm 7,7$  года), в том числе 19 женщин и 16 мужчин, с ПОУГ II и III стадий, предварительно разделенных на две подгруппы. В I подгруппу вошли 24 пациента (27 глаз) 52–76 лет ( $63,3 \pm 7,8$  года) с развитой стадией ПОУГ, II подгруппа включала 24 пациента (28 глаз) 51–76 лет ( $62,5 \pm 7,5$  года) с далеко зашедшей стадией ПОУГ.

Поскольку статистический анализ, первоначально проведенный раздельно в двух подгруппах пациентов, не показал значимых различий между признаками, для дальнейшего анализа закономерностей все больные были объединены в единую группу пациентов с продвинутыми стадиями ПОУГ.

В качестве контрольной группы использованы данные электроретинографии (ЭРГ), полученные у 28 относительно здоровых лиц (32 глаза), сопоставимых по возрасту (51–72 года, средний возраст —  $59,8 \pm 5,9$  года), без глаукомы и другой офтальмопатологии (возрастная норма). Критерием включения в группу сравнения со стороны органа зрения было также отсутствие травм и операций в анамнезе. Допустимая сопутствующая офтальмопатология — начальная катаракта, миопия слабой степени. Допустимая соматическая патология была представлена преимущественно синдромом артериальной гипертензии, хронической ишемической болезнью сердца и межпозвоночным остеохондрозом.

Каждому пациенту проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, рефрактометрию, пневмотонометрию с помощью прибора Nidek NT-530P, биомикроскопию, офтальмоскопию, компьютерную периметрию (Heidelberg Edge Perimeter) по алгоритму «Adaptive Staircase Thresholding Algorithm (ASTA) 30-2». Кроме того, проводили специализированные офтальмологические исследования: конфокальную лазерную сканирующую офтальмоскопию (Heidelberg Retina Tomograph — III) и ОКТ сетчатки (Heidelberg Spectralis OCT).

Регистрировали транзистентную (4 реВ/с) и стационарную (steady-state) (16 реВ/с) паттерн-электроретинограмму (ПЭРГ) по стандартам ISCEV [21]. Фотопический негативный ответ (ФНО) записывали в ЭРГ на синем фоне на красные вспышки четырех интенсивностей (0,375; 0,75; 1,5; 3,0 кд·с/м<sup>2</sup>) по протоколам ISCEV [22].

ЭФИ проведены с помощью системы RETiport/scan21 (Roland Consult, Германия). При регистрации ПЭРГ и ФНО в качестве активного использовали роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (НК-Loop, Словения), референтными и заземляющими электродами служили стандартные хлорсеребряные чашечки. Роговичный электрод устанавливали в нижнем конъюнктивальном своде, а референтные — на висках. ПЭРГ записывали по стандартам ISCEV на черно-белые паттерны с угловыми размерами ячеек 16, 0,8 и 0,3°.

В нашем предыдущем исследовании [23] была показана возможность записи ФНО с естественной шириной зрачка при исследовании ЭРГ на вспышки высоких интенсивностей, поэтому в данной работе ФНО также регистрировали без медикаментозного мидриаза. Диаметр зрачка перед исследованием составлял у разных пациентов от 3 до 4 мм ( $3,3 \pm 0,4$  мм). В процессе световой адаптации зрачок сужался в среднем до  $3,0 \pm 0,4$  мм. Перед исследованием глаза адаптировали к фоновому синему свету в течение 10 мин.

*Статистический анализ* данных, которые заносились в специально разработанную карту, проведен на персональном компьютере при помощи электронных таблиц Microsoft Office Excel 2010, пакета прикладных программ Statistica v. 13.0 StatSoft Inc. (США) и SPSS 22 (IBM). Результаты обработки данных представлялись в виде таблиц с описательной статистикой. Для нормально распределенных выборок представлено выборочное среднее и стандартное отклонение. Согласованность распределения с нормальным определяли с помощью критерия Шапиро — Уилка (W). Для сравнения нормально распределенных независимых выборок использовали t-критерий Стьюдента. Использован также метод корреляционного анализа: для определения зависимости между непрерывными признаками рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона. Различия считались значимыми в случае, если уровень значимости для соответствующих критериев составлял  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

У пациентов с продвинутыми стадиями ГОН установлено значительное снижение амплитуд волн P50 и N95 транзистентной ПЭРГ на паттерны всех угловых размеров ( $p < 0,01$ ). Амплитуда компонента P50 транзистентной ПЭРГ составила в среднем 37, 35 и 50 %, а N95 — 24, 21 и 41 % от значений группы контроля для стимулов угловых размеров 0,3, 0,8 и 16°. Максимальное снижение амплитуды компонентов транзистентной ПЭРГ отмечено в ответах на мелкие паттерны (0,3°, 0,8°) (табл. 1).

Относительный показатель ПЭРГ — амплитудное отношение N95/P50 — снижался для ответов на мелкие стимулы, составляя в среднем 75 и 67 % от возрастной нормы для паттерна угловых размеров 0,3° и 0,8° соответственно ( $p < 0,01$ ). Однако в ответах на реверсию крупных паттернов индекс N95/P50 отличался от нормативных значений всего на 8 %.

**Таблица 1.** Амплитуда (А, мкВ), пиковая латентность (Т, мс) волн транзистентной ПЭРГ и индекс N95/P50 (M ± SD)  
**Table 1.** The amplitude (A, μV), peak latency (T, ms) of the transient PERG waves and index N95/P50 (M ± SD)

Угловой размер Angular size	Параметры Parameters	M ± SD	Возрастная норма Age-matched norm
16°	A, N95	10,5 ± 4,3**	25,6 ± 4,7
	T, P50	55,6 ± 3,5	54,6 ± 3,2
	T, N95	106,8 ± 6,4**	95,4 ± 4,9
	N95/P50	1,3 ± 0,4	1,4 ± 0,3
	A, P50	8,9 ± 3,9**	17,8 ± 4,1
0,8°	A, N95	5,0 ± 2,9**	23,7 ± 5,9
	T, P50	58,4 ± 3,6**	52,1 ± 3,4
	T, N95	107,4 ± 6,7*	97,6 ± 5,2
	N95/P50	1,0 ± 0,3**	1,5 ± 0,3
	A, P50	5,5 ± 2,7**	15,6 ± 5,8
0,3°	A, N95	3,2 ± 2,0**	13,3 ± 3,4
	T, P50	58,4 ± 4,9*	54,5 ± 3,6
	T, N95	106,0 ± 6,9*	95,8 ± 5,5
	N95/P50	1,2 ± 0,7**	1,6 ± 0,4
	A, P50	3,0 ± 1,5**	8,1 ± 4,5

**Примечание.** Т — пиковая латентность компонентов транзистентной ПЭРГ (M ± SD), мс; А — амплитуда (M ± SD), мкВ. Значение вероятности различий относительно нормальных значений: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

**Note.** T — peak latency of transient PERG components (M ± SD), ms; A — amplitude (M ± SD), μV. The probability value relative to normal values: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ .

У пациентов с продвинутыми стадиями ГОН (II–III стадии ПОУГ) зафиксировано удлинение пиковой латентности компонентов P50 и N95 транзистентной ПЭРГ относительно значений группы контроля (см. табл. 1). Для N95 в ответах на паттерны всех угловых размеров время кульминации было увеличено в среднем на 9,8–11,4 мс ( $p < 0,01$ ). Для компонента P50 пиковая латентность увеличена по сравнению с возрастной нормой на 1,0, 6,3 ( $p < 0,01$ ) и 3,9 мс ( $p < 0,05$ ) для стимулов с размерами 16, 0,8 и 0,3° соответственно.

У больных с продвинутыми стадиями глаукомы амплитуда стационарной ПЭРГ, рассчитанная от пика до пика (P1-N1), снижена по сравнению с возрастной нормой ( $p < 0,01$ ), причем тем значительнее, чем меньше размер паттерна (табл. 2). В среднем по группе для стимулов 16, 0,8, 0,3° амплитуда стационарной ПЭРГ составила 50, 27 и 22 % от значений возрастной нормы. Временные характеристики ответов почти не изменялись: максимальное удлинение пиковой латентности по сравнению с нормой составило 2,8 мс (только для крупного паттерна).

Анализ показателей ФНО (табл. 3) продемонстрировал значительные высокодостоверные отличия ( $p < 0,01$ ) от нормы амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии (PhNR-Z) на все представленные вспышки (3,0; 1,5; 0,75; 0,375 кд·с/м<sup>2</sup>). Максимальные отличия от нормативных данных отмечены для амплитуды PhNR-Z колбочковой ЭРГ на вспышки наибольшей яркости (3,0 и 1,5 кд·с/м<sup>2</sup>), которая составляла 47 % от нормы для этих двух стимулов. Амплитуда ФНО, рассчитанная от пика волны b (PhNR-b), существенно отличалась от нормы в ответ на вспышки средней и максимальной интенсивности ( $p < 0,01$ ). Изменения амплитуды были тем значительнее, чем больше сила вспышки. Амплитуда ФНО от пика волны b отличалась от возрастной нормы на 6, 23, 32 и 59 % в ЭРГ на вспышки силой 0,375, 0,75, 1,5 и 3,0 кд·с/м<sup>2</sup> соответственно.

Индекс PhNR/b, характеризующий отношение амплитуд ФНО и b-волны, был ниже нормативных значений только в ЭРГ на стимулы средних и максимальных интенсивностей ( $p < 0,05$ ), отличие для которых от контрольных значений возрастало с увеличением интенсивности вспышки (на 10–22 %). Пиковая латентность ФНО почти не отличалась от группы контроля.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что дендритная патология представляет собой ранний признак, общий для разных заболеваний, включая глаукому [24]. Это говорит о важности изучения изменений синаптических соединений и дендритного ветвления ГКС не только для разработки новых терапевтических стратегий [25], но и для понимания персональной невосприимчивости пациента к терапевтическому и хирургическому лечению, прогноза течения заболевания и потери зрительных функций.

Изменения синаптической и нейрональной активности являются отличительными признаками нейродегенеративных заболеваний [26, 27]. Полагают, что на ранних стадиях они отражают гомеостатическую (адаптивную) пластичность, которая модулирует свойства нейронального ответа, чтобы поддерживать параметры активности нейронной сети и компенсировать их изменение [28]. Однако гомеостаз компенсирует дисфункцию нейронной сети только до определенного уровня (порога) нарушений, после которого прогрессирование заболевания может вызвать неконтролируемую дисфункцию и дегенерацию [29]. Гомеостатическая пластичность играет важную роль в регулировании синаптической и нейрональной активности, стабилизируя выходной сигнал нейрона [30]. Потере ГКС при глаукоме предшествуют многочисленные изменения в структуре и функции нейронных цепей [10]. Ранние процессы в сетчатке связаны

**Таблица 2.** Амплитуда (А, мкВ) и пиковая латентность (Т, мс) стационарной ПЭРГ (M ± SD)

**Table 2.** The amplitude (A, μV) and peak latency (T, ms) of the steady-state PERG (M ± SD)

Группа Group	16°		0,8°		0,3°	
	T, P1	A, P1-N1	T, P1	A, P1-N1	T, P1	A, P1-N1
Пациенты с продвинутыми стадиями ПОУГ Patients with advanced POAG	57,7 ± 4,9	7,3 ± 3,0**	63,1 ± 5,5	4,0 ± 2,1**	63,7 ± 5,9	2,5 ± 1,4**
Возрастная норма Age-matched norm	54,9 ± 2,1	14,7 ± 3,2	63,0 ± 3,5	14,8 ± 3,6	62,9 ± 3,2	11,6 ± 4,1

**Примечание.** Т, P1 — пиковая латентность стационарной ПЭРГ, мс; А, P1-N1 — амплитуда, рассчитанная от пика до пика, мкВ.

Значение вероятности различий относительно группы нормы: \*\* —  $p < 0,01$ .

**Note.** T, P1 — peak latency of the steady-state PERG, ms; A, P1-N1 — amplitude calculated from peak-to-peak, μV. The probability value relative to normal values: \*\* —  $p < 0.01$ .

**Таблица 3.** Отношение амплитуд ФНО и b-волны (индекс PhNR/b) и амплитуда ФНО (мкВ) в ЭРГ на стимулы максимальной и средней силы (M ± SD)

**Table 3.** The ratio of the amplitudes of the PhNR and b-wave (the PhNR/b index) and amplitudes of the PhNR (μV) in the ERG on stimuli of maximal and medium strength (M ± SD)

Группа Group	3,0 кд·с/м <sup>2</sup> , kd·s/m <sup>2</sup>			1,5 кд·с/м <sup>2</sup> , kd·s/m <sup>2</sup>			0,75 кд·с/м <sup>2</sup> , kd·s/m <sup>2</sup>		
	PhNR/b	PhNR-b	PhNR-Z	PhNR/b	PhNR-b	PhNR-Z	PhNR/b	PhNR-b	PhNR-Z
Пациенты с продвинутыми стадиями ПОУГ Advanced POAG	0,91 ± 0,15**	52,52 ± 14,30**	11,7 ± 6,0**	1,0 ± 0,1**	38,9 ± 11,9**	11,5 ± 4,9**	1,0 ± 0,1*	38,3 ± 11,0**	10,3 ± 4,7**
Возрастная норма Age-matched norm	1,1 ± 0,1	83,4 ± 9,8	25,1 ± 7,5	1,1 ± 0,1	51,3 ± 16,1	24,5 ± 6,9	1,1 ± 0,1	47 ± 11,2	17,4 ± 6,7

**Примечание.** PhNR-b — амплитуда ФНО, рассчитанная от пика b-волны; PhNR-Z — амплитуда ФНО, рассчитанная от изолинии.

Значение вероятности различий относительно нормальных значений: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

**Note.** PhNR-b — the PhNR amplitude measured from the peak of the wave-b; PhNR-Z — the PhNR amplitude measured from the baseline. The probability value relative to normal values: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ .

с изменением синаптических входов в ГКС от биполярных и амакриновых клеток во внутреннем плексиформном слое, возбудимости ГКС, нарушением аксонального транспорта и энергетического обмена. Развитие ГОН сопровождается ремоделированием дендритов и атрофией сомы ГКС [31]. Нейрональное ремоделирование при глаукоме, как полагают, представляет собой сочетание гомеостатических попыток (адаптивной пластичности) сохранить точность входов сетчатки и патологических изменений функции нейронной сети (неадаптивной пластичности) [30], хотя остается неизвестным временной ход, баланс и взаимодействие этих двух возможных процессов.

Для понимания структурных и функциональных признаков адаптивной и неадаптивной пластичности, которые могли бы облегчить в будущем прогноз прогрессирования ГОН и выбор индивидуально подходящего подхода к лечению, необходимо детальное изучение признаков измененной биопотенциалов сетчатки и параметров ОКТ в развитых стадиях заболевания. Задачей таких исследований является выявление специфических маркеров, с помощью которых можно было бы характеризовать особенности течения ГОН у конкретных пациентов.

Результаты данного исследования показали, что для пациентов с продвинутыми стадиями глаукомы характерны статистически значимые снижения амплитуды обоих компонентов транзентной ПЭРГ (N95 и P50), а также стационарной ПЭРГ, которые выражены тем значительнее, чем меньше угловой размер стимула. Аналогичные тенденции отмечались и для относительного параметра N95/P50 транзентной ПЭРГ. В глазах с начальной ПОУГ и с подозрением на глаукому ранее было выявлено снижение амплитуды волн P50 и N95 ПЭРГ на мелкие и крупные паттерны [3], что говорит о раннем нарушении функции ГКС и парво- и магносистемы в развитии ГОН. Однако в начальных стадиях глаукомы отсутствовала обнаруженная нами для поздних стадий яркая зависимость степеней изменений амплитуды ответа от углового размера паттерна для транзентной и стационарной ПЭРГ. Можно предположить, что такая зависимость потери амплитуды ответа от размера стимула специфически отражает структурно-функциональные изменения в сетчатке, связанные с неадаптивной пластичностью.

Существенное удлинение латентности пика N95 транзентной ПЭРГ наблюдалось для паттернов всех угловых размеров и отражало прогрессивную потерю аксонов ГКС и гибель клеток в продвинутых стадиях ГОН, в то время как для волны P50 оно было менее выраженным и статистически значимым только для мелких стимулов 0,8° и 0,3°.

Важно отметить, однако, что временные параметры стационарной ПЭРГ, в отличие от транзентной ПЭРГ, достоверно отличались от нормы, что существенно отличает наши данные от недавних исследований ранних стадий ПОУГ, показавших удлинение латентности этого потенциала, являвшегося одним из маркеров начальных (пластических) событий ГОН [3]. Интересно, что в той же публикации описана повышенная вариабельность временных параметров ПЭРГ для мелких паттернов у лиц с подозрением на глаукому, которую авторы считают одним из признаков ранних функциональных изменений. При прогрессировании ГОН снижалась вариабельность данных и удлинение времени кульминации ПЭРГ становилось статистически значимым.

Важно отметить, что средняя амплитуда любого вызванного светом биопотенциала сетчатки означает физиологическую состоятельность или количество жизнеспособных клеток, генерирующих этот потенциал, т. е. их суммарную активность, в то время как средние значения пиковой латент-

ности отражают временные свойства оставшихся сохранными клеток (или аксонов) и не дают информации о погибших клетках. Поэтому тот факт, что у больных с продвинутыми стадиями ПОУГ в нашем исследовании не наблюдалось удлинения пиковой латентности стационарной ПЭРГ, отражает не восстановление латентности с прогрессированием ГОН, а наиболее вероятно, потерю физиологически несостоятельных нервных волокон, в результате которой оставшиеся еще сохранными аксоны ГКС имеют нормальную (или близкую к нормальной) латентность.

Угнетение ФНО по отношению к возрастной норме, обнаруженное нами при расчете амплитуды от изолинии (ФНО-Z), документировано в ЭРГ на вспышки всех интенсивностей (3,0, 1,5, 0,75 и 0,375 кд·с/м<sup>2</sup>). При этом изменения амплитуды ФНО тем значительнее, чем больше сила вспышки. Наибольшие отличия от нормы (практически в 2 раза) наблюдались при максимальной и средней силе стимула (3,0 и 1,5 кд·с/м<sup>2</sup>). Индекс ФНО/b, так же как и амплитуда ФНО, был ниже нормы только в ЭРГ на стимулы максимальной и средней яркости, и его отличие от нормы возрастало с увеличением силы вспышки. Характерно, что пиковая латентность ФНО почти не отличалась от группы контроля, так же как и временные параметры стационарной ПЭРГ.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описаны электрофизиологические признаки, которые специфически характеризуют изменения функциональной активности ГКС у пациентов с продвинутыми стадиями ГОН, состоящие в следующем:

1) статистически значимая редукция волн N95 и P50 транзентной ПЭРГ и стационарной ПЭРГ, выраженность которой обратно зависит от углового размера паттерна стимула, что отличает продвинутые стадии ПОУГ от начальной ГОН;

2) снижение амплитуды ФНО, рассчитанной от изолинии, и индекса ФНО/b, которое тем значительнее, чем больше сила вспышки при регистрации ЭРГ;

3) значительное (на 8–10 мс по сравнению с возрастной нормой) удлинение пиковой латентности N95 транзентной ПЭРГ для паттернов всех угловых размеров и менее выраженное удлинение латентности волны P50, статистически значимое только для мелких стимулов (0,8° и 0,3°);

4) латентности стационарной ПЭРГ и ФНО практически не отличаются от возрастной нормы.

Можно предположить, что описанные признаки являются маркерами функциональных изменений в сетчатке, связанных с неадаптивной пластичностью или отражающих комбинацию процессов гомеостатической (адаптивной) пластичности и дегенерации ГКС. Дальнейшие исследования в этой области помогут дать более точную характеристику найденным закономерностям и применить полученные результаты в клинической практике.

## Литература/References

1. Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Нероев В.В., Зуева М.В., Журавлева А.Н., Цапенко И.В. Структурно-функциональные нарушения при глаукоме: перспективы доклинической диагностики. Часть 2. Электрофизиологические маркеры ранних нейропластических событий. *Офтальмология*. 2020; 17 (3s): 533–41. [Nerov V.V., Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Tsapenko I.V. Structural and functional disorders in glaucoma: prospects for preclinical diagnosis. Part 2. Electrophysiological markers of early neuroplastic events. *Ophthalmology in Russia*. 2021; 17 (3s): 533–41 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-533-541>
3. Кириллова М.О., Зуева М.В., Цапенко И.В., Журавлева А.Н. Электрофизиологические маркеры доклинической диагностики глаукомной оптической нейропатии. *Российский офтальмологический журнал*. 2021; 14 (1): 35–41. [Kirillova M.O., Zueva M.V., Tsapenko I.V., Zhuravleva A.N. Electrophysiological markers of preclinical diagnosis of glaucomatous optic neuropathy. *Russian ophthalmological*

- journal. 2021; 14 (1): 35–41 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41>
4. Sommer A., Katz J., Quigley H.A., et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch. Ophthalmol.* 1991; 109 (1): 77–83. doi: 10.1001/archoph.1991.01080010079037
  5. Hood D.C., Kardon R.H. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog. Retin. Eye Res.* 2007; 26 (6): 688–710. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.08.001>
  6. Mwanza J.C., Chang R.T., Budenz D.L., et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (11): 5724–730. doi: 10.1167/iovs.10-5222
  7. Zhang X., Dastiridou A., Francis B.A., et al. On behalf of the Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Comparison of glaucoma progression detection by optical coherence tomography and visual field. *Am. J. Ophthalmol.* 2017; 184: 63–74. doi: 10.1016/j.ajo.2017.09.020
  8. Gupta N., Yücel Y. Glaucoma as a neurodegenerative disease. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2007 Mar; 18 (2): 110–4. doi: 10.1097/ICU.0b013e3280895aea
  9. Calkins D.J. Critical pathogenic events underlying progression of neurodegeneration in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2012; 31, 702–19. doi: 10.1016/j.preteyeres.2012.07.001
  10. Зуева М.В. Динамика гибели ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме и ее функциональные маркеры. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (1): 70–85. [Zueva M.V. Dynamics of retinal ganglion cell death in glaucoma and its functional markers. *Russian journal of glaucoma.* 2016; 15 (1): 70–85 (In Russian)].
  11. Ly T., Gupta N., Weinreb R.N., Kaufman P.L., Yücel Y.H. Dendrite plasticity in the lateral geniculate nucleus in primate glaucoma. *Vis. Res.* 2011; 51 (2): 243–50. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2010.08.003>
  12. Shou T., Liu J., Wang W., Zhou Y., Zhao K. Differential dendritic shrinkage of alpha and beta retinal ganglion cells in cats with chronic glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44: 3005–10. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0620>
  13. Porciatti V., Ventura L.M. Retinal ganglion cell functional plasticity and optic neuropathy: a comprehensive model. *J. Neuroophthalmol.* 2012; 32 (4): 354–8. <https://doi.org/10.1097/WNO.0b013e3182745600>
  14. Kalesnykas G., Oglesby E.N., Zack D.J., et al. Retinal ganglion cell morphology after optic nerve crush and experimental glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53 (7): 3847–57. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9712>
  15. Della Santina L., Inman D.M., Lupien C.B., Horner P.J., Wong R.O.L. Differential progression of structural and functional alterations indistinct retinal ganglion cell types in a mouse model of glaucoma. *J. Neurosci.* 2013; 33: 17444–57. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5461-12.2013
  16. Park H.Y., Kim J.H., Park C.K. Alterations of the synapse of the inner retinal layers after chronic intraocular pressure elevation in glaucoma animal model. *Mol. Brain.* 2014; 7: 53. <https://doi.org/10.1186/s13041-014-0053-2>
  17. El-Danaf R.N., Huberman A.D. Characteristic patterns of dendritic remodeling in early-stage glaucoma: evidence from genetically identified retinal ganglion cell types. *J. Neurosci.* 2015, 35 (6): 2329–43. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1419-14.2015>
  18. Нероев В.В., Зуева М.В., Цапенко И.В. и др. Ишемические аспекты патогенеза заболеваний сетчатки. Российский офтальмологический журнал; 2010; 3 (1): 42–9. [Neroev V.V., Zueva M.V., Tsapenko I.V., et al. Ischemic aspects of the pathogenesis of retinal diseases. *Russian ophthalmological journal.* 2010; 3 (1): 42–9 (in Russian)].
  19. Cuenca N., Fernandez-Sanchez L., Campello L., et al. Cellular responses following retinal injuries and therapeutic approaches for neurodegenerative diseases. *Prog. Ret. Eye Res.* 2014; 43: 17–75. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2014.07.001>
  20. Francardo V., Schmitz Y., Sulzer D., Cenci M.A. Neuroprotection and neurorestoration as experimental therapeutics for Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* 2017; 298: 137–47. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2017.10.001>
  21. Bach M., Brigell M., Hawlina M., et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG). *Doc. Ophthalmol.* 2013; 126: 1–7. doi: 10.1007/s10633-012-9353-y
  22. Frishman L., Sustar M., Kremers J., et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc. Ophthalmol.* 2018; 36 (3): 207–11. doi: 10.1007/s10633-018-9638-x
  23. Котелин В.И., Кириллова М.О., Зуева М.В. и др. Фотопический негативный ответ для оценки функции внутренней сетчатки — требования к регистрации и сравнение в глазах с естественной шириной зрачка и в условиях медикаментозного мидриаза. *Офтальмология.* 2020; 17 (3): 398–406. [Kotelin V.I., Kirillova M.O., Zueva M.V., et al. Photopic negative response for testing the function of inner retina — registration requirements and comparison in the eyes with natural pupil width and in conditions of drug mydriasis. *Ophthalmology in Russia.* 2020; 17 (3): 398–406 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-398-406>
  24. Зуева М.В., Журавлева А.Н., Боголенова А.Н. Дендритное ветвление ганглиозных клеток сетчатки как биомаркер глаукомной оптической нейропатии и болезни Альцгеймера и мишень нейропротекторной терапии. *Офтальмология.* 2021; 18 (2): 265–75. [Zueva M.V., Zhuravleva A.N., Bogolepova A.N. Dendritic branching of retinal ganglion cells as a biomarker of glaucomatous optic neuropathy and Alzheimer's disease and a target of neuroprotective therapy. *Ophthalmology in Russia.* 2021; 18 (2): 265–75 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-266-275>
  25. Liu M., Duggan J., Salt T.E., Cordeiro M.F. Dendritic changes in visual pathways in glaucoma and other neurodegenerative conditions. *Exp. Eye Res.* 2011; 92: 244–50. doi: 10.1016/j.exer.2011.01.014
  26. Wang H.-L., Xian X.-H., Song Q.-Y., et al. Age-related alterations of neuronal excitability and voltage-dependent Ca<sup>2+</sup> current in a spontaneous mouse model of Alzheimer's disease. *Behav. Brain Res.* 2017; 321: 209–13. doi: 10.1016/j.bbr.2017.01.009
  27. Kim J., Hughes E.G., Shetty A.S., et al. Changes in the excitability of neocortical neurons in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis are not specific to corticospinal neurons and are modulated by advancing disease. *J. Neurosci.* 2017; 37: 9037–53. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0811-17.2017
  28. Turrigiano G. Homeostatic synaptic plasticity: local and global mechanisms for stabilizing neuronal function. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2012; 4: a005736. doi: 10.1101/cshperspect.a005736
  29. Orr B.O., Hauswirth A.G., Celona B., et al. Presynaptic homeostasis opposes disease progression in mouse models of ALS-like degeneration: evidence for homeostatic neuroprotection. *Neuron.* 2020; 107: 95.e6–111.e6. doi: 10.1016/j.neuron.2020.04.009
  30. Van Hook M.J., Monaco C., Bierlein E.R., Smith J.C. Neuronal and synaptic plasticity in the visual thalamus in mouse models of glaucoma. *Front. Cell. Neurosci.* 2021; 14: 626056. doi: 10.3389/fncel.2020.626056
  31. Gupta N., Ly T., Zhang Q., et al. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp. Eye Res.* 2007; 84: 176–84. doi: 10.1016/j.exer.2006.09.013

**Вклад авторов в работу:** В.И. Котелин — сбор материала, статистический анализ результатов, написание статьи; М.В. Зуева — концепция, написание статьи, анализ литературы и результатов; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, анализ результатов; С.Ю. Петров — дизайн исследований, редактирование, А.Н. Журавлева — анализ результатов исследования и данных литературы.  
**Authors contribution:** V.I. Kotelin — collection of the data, statistical processing and analysis of the results, writing the article; M.V. Zueva — concept of the study, literature and research results analysis, writing and editing the article; I.V. Tsapenko — carrying out electrophysiological studies, analysis of research results; S.Yu. Petrov — design of the study, editing the article; A.N. Zhuravleva — literature and research results analysis.

Поступила: 02.03.2021. Переработана: 21.03.2021. Принята к печати: 21.03.2021  
 Originally received: 02.03.2021. Final revision: 21.03.2021. Accepted: 21.03.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Владислав Игоревич Котелин** — аспирант отдела глаукомы  
**Марина Владимировна Зуева** — д-р биол. наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова  
**Ирина Владимировна Цапенко** — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова  
**Сергей Юрьевич Петров** — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы  
**Анастасия Николаевна Журавлева** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Для контактов: Владислав Игоревич Котелин,  
 vikotelin@ya.ru

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

**Vladislav I. Kotelin** — PhD student, Glaucoma Department, ORCID ID: 0000-0003-4675-9648

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

**Irina V. Tsapenko** — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov, ORCID ID: 0000-0002-0148-8517

**Sergey Yu. Petrov** — Dr. of Med. Sci., head of glaucoma department, ORCID ID: 0000-0001-6922-0464

**Anastasia N. Zhuravleva** — Cand. of Med. Sci., researcher, glaucoma department, ORCID ID: 0000-0001-8381-2124

**Contact information:** Vladislav I. Kotelin,  
 vikotelin@ya.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-25-31>



# Обоснованность и необходимость назначения бесконсервантной терапии пациентам с глаукомой

Т.Н. Малишевская<sup>1</sup>✉, С.Ю. Петров<sup>1</sup>, С.М. Косакян<sup>1</sup>, А.С. Власова<sup>2, 3</sup>

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

<sup>2</sup> ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118, корпус 1, Тюмень, 625048, Россия

<sup>3</sup> АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

**Цель работы** — выяснить потребность в лекарственной бесконсервантной терапии глаукомы в реальной клинической практике в рамках анализа соответствия специализированной медицинской помощи, оказываемой пациентам с глаукомой, утвержденным клиническим рекомендациям. **Материал и методы.** Проведен опрос главных внештатных офтальмологов в 34 субъектах РФ. На основе данных анкетирования определяли долю пациентов с впервые установленным диагнозом «первичная открытоугольная глаукома»; с системными противопоказаниями; с заболеваниями тканей глазной поверхности; назначением комбинированной терапии при неэффективности монотерапии. Проводили также анализ годовой и прогнозной потребности в лекарственных препаратах для лечения глаукомы в субъектах РФ. **Результаты.** Установлено, что в среднем монотерапия назначается 64,35 % пациентам с глаукомой, при наличии системных противопоказаний в 85 % случаях не назначаются неселективные бета-адреноблокаторы, около 53 % пациентов с глаукомой в анализируемых субъектах РФ нуждаются в назначении бесконсервантной терапии, почти 61 % пациентов назначается комбинированная терапия при неэффективности монотерапии. По расчетам годовой и прогнозной потребности в лекарственных препаратах для лечения глаукомы в 2020 г. лидирующая позиция принадлежит тимололу — 43,96 %, на втором месте дорзоламид — 38,04 %, затем тафлупрост — 11,93 %. Заболевания глазной поверхности у пациентов с глаукомой в анализируемых субъектах РФ составляют в среднем 52,6 %. **Заключение.** Реальная потребность в бесконсервантной гипотензивной терапии в клинической практике в анализируемых субъектах РФ выше годовой и прогнозной потребности и составляет около 54 % от всех пациентов с глаукомой. Требуется дальнейшие эпидемиологические и фармако-экономические исследования распространенности заболеваний глазной поверхности у пациентов с глаукомой и расчеты потребности в бесконсервантной терапии для регулирования вопроса лекарственного обеспечения в субъектах РФ.

**Ключевые слова:** бесконсервантная терапия; глаукома

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Косакян С.М., Власова А.С. Обоснованность и необходимость назначения бесконсервантной терапии пациентам с глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 25-31. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-25-31>

# When is preservative-free therapy of glaucoma needed and advisable?

Tatiana N. Malishevskaya<sup>1✉</sup>, Sergey Yu. Petrov<sup>1</sup>, Srbiu M. Kosakyan<sup>1</sup>, Anastasiya S. Vlasova<sup>2, 3</sup>

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

<sup>2</sup> Regional Ophthalmologic Clinic, 118/1, Kholodilnaya St., Tyumen, 625048, Russia

<sup>3</sup> West Siberian Institute of Postgraduate Medical Education, 5/11, Prokopiya Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia  
malishevskoff@yandex.ru

**Purpose:** to estimate the demand for preservative-free medical therapy of glaucoma in real clinical practice as part of the analysis of the compliance of specialized medical care of glaucoma patients and the approved clinical guidelines. **Material and methods.** Head non-staff ophthalmologists in 34 regions of Russia were surveyed to find out the share of patients with a newly diagnosed primary open-angle glaucoma; systemic contraindications; diseases of ocular surface tissues; using combination therapy if monotherapy proves ineffective. Also, we analyzed the current annual need for glaucoma treatment drugs in Russia and estimated the expected need for these drugs. **Results.** The survey showed that, on average, (1) 64.35 % of glaucoma patients are prescribed monotherapy; (2) in the presence of systemic contraindications, non-selective beta-blockers are avoided in 85 % of cases; (3) ca. 53 % of glaucoma patients require preservative-free therapy; (4) almost 61 % of patients for whom monotherapy proved ineffective are prescribed combination therapy. As shown by calculated annual and projected demand for antiglaucomatous drugs in 2020, the leading position is taken by timolol (43.96 %), followed by dorzolamide (38.04 %), and tafluprost (11.93 %). Diseases of the ocular surface in glaucoma patients with glaucoma averaged 52.6 % in the surveyed regions. **Conclusion.** The actual demand for preservative-free therapy in clinical practice in the analyzed regions is higher than the annual and predicted need as it is required by about 54% of all patients with glaucoma. Further epidemiological, pharmacological and economic studies of ocular surface disease incidence in patients with glaucoma and of the demand for preservative-free therapy are required in order to solve the issue of drug supply in regions of Russia.

**Keywords:** preservative-free therapy; glaucoma

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Malishevskaya T.N., Petrov S.Yu., Kosakyan S.M., Vlasova A.S. When is preservative-free therapy of glaucoma needed and advisable? Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 25-31 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-25-31>

В настоящее время одной из нерешенных проблем офтальмологии является проблема ранней диагностики глаукомы, ее адекватного лечения и реабилитации. Отсутствие жалоб пациента, сложности диагностики на начальной стадии, хроническое прогрессирующее течение, приводящее к потере работоспособности и инвалидизации, а также значительные затраты индивидуума и государства в целом позволяют говорить о глаукоме как о социально-экономическом заболевании [1–3]. Медико-социальное значение глаукомы усугубляется тем, что она является ведущей причиной необратимой слепоты и составляет около 6 % всех случаев слепоты в мире [4].

Эффективность лечения любого хронического неинфекционного заболевания зависит не только от правильной и своевременной постановки диагноза и выбора оптимальной стратегии и тактики лечения, но и от соблюдения больным предписанного режима терапии. Особенно актуальным это является для первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), когда местная гипотензивная терапия назначается на длительный срок, а иногда пожизненно.

Поэтому, если назначенная врачом фармакотерапия не дает эффекта, решающим фактором для определения дальнейших действий является понимание, в чем причина недостаточной действенности лекарственного средства (ЛС) или полного ее отсутствия: в качестве препарата, индивидуальных особенностях организма или поведении пациента.

Одной из причин снижения приверженности гипотензивному лечению у больных с ПОУГ является непере-

носимость глазных капель с токсическими консервантами и, как следствие этого, возникновение и прогрессирование заболеваний поверхности глаза (ЗПГ). Выраженность и частота повреждений глазной поверхности зависит от количества препаратов, назначаемых пациентам, длительности заболевания и тяжести течения глаукомного процесса [5, 6]. Это может иметь негативные последствия для приверженности лечению и качества жизни [7]. Вклад консервантов в развитие ЗПГ, особенно бензалкония хлорида (БАХ), как наиболее широко используемого консерванта в составах глазных капель при глаукоме, остается предметом изучения многих отечественных и зарубежных авторов.

Из многочисленных литературных источников доподлинно известно, что длительное использование консервантсодержащих капель для лечения глаукомы приводит к усугублению повреждения глазной поверхности, снижению эффективности гипотензивного лечения из-за низкой приверженности пациентов к лечению, многократному пересмотру и усилению схем терапии, снижению эффективности хирургического лечения из-за хронического воспаления и фиброза конъюнктивы [8–10].

Субклиническое воспаление широко описано у пациентов, получающих местное гипотензивное лечение в течение длительного периода, с инфильтрацией воспалительных клеток и активацией фибробластов в конъюнктиве и субконъюнктивальном пространстве. Как четвертичный аммоний, БАХ вызывает нестабильность слезной пленки, потерю бокаловидных клеток, плоскоклеточную метаплазию

конъюнктивы, нарушение барьера эпителия роговицы и повреждение более глубоких тканей глаза [11, 12].

Согласно проведенным исследованиям, БАХ вызывает значительное, зависимое от концентрации снижение жизнеспособности клеток. Применение препаратов с консервантом индуцировало конденсацию ядерного хроматина, изменение активности митохондрий и уменьшение глутатиона, способствуя развитию апоптоза [13].

Клинически эти эффекты приводят к различным симптомам, таким как раздражение, сухость глаз, аллергия и субконъюнктивальный фиброз [11], что приводит к повышенному риску неудачи при выполнении операции [14]. Взаимные связи между хирургией глазной поверхности и внешней фильтрацией были широко доказаны *in vitro* и *in vivo* [15]. Долгосрочная местная гипотензивная терапия с БАХ индуцирует субклиническое воспаление с увеличением числа фибробластов, лимфоцитов, макрофагов и тучных клеток, что снижает вероятность успеха первичной трабекулэктомии [16]. Оценивая связь между воздействием консервантов и частотой хирургических вмешательств при глаукоме на большой когорте пациентов ( $n = 12\,454$ ), С. Chamard и соавт. [17] сделали вывод, что самый высокий относительный риск хирургического вмешательства наблюдался у пациентов, которые получали исключительно глазные капли с консервантами (ОР: 7,97; 95%-ный ДИ 3,07–20,67), пациенты же, получавшие бесконсервантную терапию глаукомы, имели средний риск хирургического вмешательства (ОР: 3,94; 95%-ный ДИ 1,54–10,05).

Поэтому, назначая местное гипотензивное лечение, следует помнить, что использование большого количества режимов с разнообразным сочетанием препаратов, пренебрежение медикаментами без консерванта ухудшают прогноз будущей хирургии, зачастую неизбежной. Особенно важно это учитывать у пациентов с ожидаемо высокой продолжительностью жизни, у которых уже на старте рационально выбирать в качестве первого режима не содержащие консерванты капли и проводить антиглаукомную операцию как можно раньше [18, 19].

Поскольку предоперационное воспаление лежит в основе послеоперационного фиброза и, следовательно, хирургического исхода, оценка и предотвращение изменений глазной поверхности должно стать новой парадигмой в лечении глаукомы в долгосрочной перспективе [17].

В недавних публикациях были продемонстрированы токсические и воспалительные эффекты других консервантов, таких как SofZia, Purite или Polyquad, на поверхность глаза [20, 21].

Побочные эффекты, вызванные ЛС, ограничиваются далеко не только аллергическими реакциями, их часто трудно идентифицировать из-за задержки во времени и неспецифичности проявлений, поскольку они являются результатом сложных и многофакторных взаимодействий между ЛС и поверхностью глаза [22]. После многократного использования нескольких глазных капель в течение длительного времени консерванты способны проникать и накапливаться в трабекулярной сети, оказывая токсическое и повреждающее действие на эту структуру [5, 6, 23].

В последние годы все чаще говорят о системном действии БАХ за счет абсорбции в бронхиальном тракте и способности оказывать бронхоспазмолитический эффект, что делает невозможным использование данного консерванта в растворах бронхолитических ингаляторов [24].

В действительности влияние БАХ, содержащегося в глазных препаратах, на слизистые дыхательных путей еще подлежит исследованию. Тем не менее в свете имеющихся

данных можно выдвинуть гипотезу о том, что повторные инстилляций БАХ, особенно в комбинации с бета-блокатором, могут играть определенную роль в развитии побочных эффектов со стороны дыхательной системы, наблюдаемых у некоторых пациентов с глаукомой.

Преимущества глазных капель без консервантов с точки зрения снижения побочных эффектов и, таким образом, улучшения качества жизни пациентов были широко продемонстрированы в экспериментальных исследованиях. Под действием консервантов наблюдалось увеличение маркеров воспаления, уменьшение бокаловидных клеток и изменение цитологии отпечатков, свидетельствующие об усилении апоптоза, а также изменение проницаемости роговицы [25–29]. Ряд клинических исследований также поддерживает использование глазных капель без консервантов для лечения пациентов с глаукомой [30–34].

Токсичность БАХ выявлена в ряде эпидемиологических исследований, проведенных у пациентов с глаукомой, получающих местную терапию [33, 35, 36]. Дискомфорт или боль при инстилляциях, наличие симптомов раздражения глаз и клинических признаков заболеваний конъюнктивы и роговицы при осмотре глаз были более частыми у пациентов, использующих глазные капли с добавлением консервантов, чем у пациентов, использующих капли без консервантов. Пациенты, которые снизили дозировку или перешли на капли без консервантов, испытали значительное улучшение своих симптомов, а также клинических признаков [37–39].

С учетом значимости бесконсервантной терапии для повышения приверженности лечению, а следовательно, и для снижения риска прогрессирования заболевания [40–42] во многих зарубежных и отечественных руководствах, посвященных вопросам диагностики и лечения глаукомы, уделяется большое внимание обоснованности и необходимости использования лекарственных препаратов, свободных от консервантов.

Так, в австралийском «Руководстве по скринингу, прогнозу, диагностике, лечению и профилактике глаукомы» приводятся доказательства использования бесконсервантной терапии при выявлении повышенной чувствительности к местным препаратам во время лечения и рекомендуется при появлении непереносимости назначенной терапии, негативно влияющей на приверженность, перейти к назначению глазных капель без консервантов [43]. В «Рекомендациях» Американской академии офтальмологии по глаукоме подчеркивается необходимость учитывать возможные побочные действия гипотензивных капель при их длительном использовании [44].

В «Руководстве» Общества по борьбе с глаукомой Соединенного Королевства и Северной Ирландии указана необходимость применения глазных капель без консервантов, если есть доказательства того, что у пациента аллергия на консервант или у него клинически значимое и симптоматическое ЗПГ [45].

В европейском руководстве EGS «Terminology Guidelines Glaucoma» есть предупреждение, что консервантосодержащие местные препараты способствуют развитию или обострению существующего ранее ЗПГ (синдрома сухого глаза (ССГ), дисфункции мейбомиевых желез), и рекомендации, что следует оценивать поверхность глаза и учитывать ее состояние в лечении пациентов с глаукомой. В случае ЗПГ следует рассмотреть назначение препаратов без консервантов [46].

«Руководство» Всеиндийского офтальмологического общества по лечению глаукомы призывает при наличии средней/тяжелой потери полей зрения использовать аналоги

простаглиндов (АПГ), так как более вероятно достижение желаемого целевого ВГД. Назначение АПГ без БАХ является предпочтительным для долгосрочной терапии, так как с этим консервантом связаны ССГ и нарушения глазной поверхности [47].

Обоснованность и необходимость назначения бесконсервантной терапии в РФ отражены в «Национальном руководстве для практикующих врачей» [2]. Предлагается избегать применения консервантов при их непереносимости, а также большой продолжительности лечения у пациентов, которым предстоит хирургия глаукомы. В случае, если стартовая терапия оказалась неэффективной и целевое давление не достигнуто или препарат плохо переносится, рекомендуется замена данного препарата на бесконсервантный той же фармакологической группы. При проведении комбинированной терапии не следует использовать более двух ЛС одновременно: предпочтительно применение ЛС в виде фиксированной комбинации (ФК) без консервантов.

Основным документом, регламентирующим вопросы диагностики, лечения, профилактики и реабилитации ПОУГ, включая итоговые критерии качества оказываемой медицинской помощи, в РФ являются клинические рекомендации по глаукоме «Глаукома первичная открытоугольная Н 40.1», разработанные общероссийской общественной организацией «Ассоциация врачей-офтальмологов», общероссийской общественной организацией «Общество офтальмологов России» и межрегиональной общественной организацией «Глаукомное общество» [48]. Одним из важных тезисов-рекомендаций с высоким уровнем достоверности доказательств и убедительности рекомендаций является тезис о применении для стартовой терапии бесконсервантных гипотензивных антиглаукомных капель пациентам с заболеваниями тканей глазной поверхности, дисфункцией мейбомиевых желез и хроническими аллергическими реакциями.

Итак, обоснованность назначения бесконсервантной терапии пациентам с глаукомой не вызывает сомнений. Однако возникает вопрос, каким пациентам необходимо назначать глазные капли без консервантов. В обзоре «Терапия глаукомы: без консервантов для всех?» J. Thygesen обобщает современное понимание токсичности местных консервантов в глазных каплях для лечения глаукомы и определяет субпопуляции пациентов, которым необходимо назначать бесконсервантную терапию: пациенты с существующим ЗПГ; пожилые пациенты; молодые взрослые пациенты с ССГ; пациентки женского пола, особенно в постменопаузе; дети и подростки; пациенты, работающие в кондиционированных помещениях или часто использующие компьютеры; пациенты с медицинскими факторами риска развития ЗПГ; пациенты, которым в будущем может быть показана хирургия глаукомы, пользователи контактных линз; пациенты азиатской этнической принадлежности; пациенты с тяжелой или рефрактерной к лечению глаукомой. В совокупности эти пациенты формируют значительную долю популяции больных глаукомой в целом, и назначение глазных капель, не содержащих консервантов, для лечения глаукомы является подходящей стратегией для всех пациентов с глаукомой [49].

Известно, что частота поражения глазной поверхности в общей популяции взрослого населения составляет 15–20 %, а частота поражения глазной поверхности в популяции пациентов с глаукомой — 50 % [50, 51]. В РФ данных по распространению ЗПГ у пациентов с глаукомой как симптомокомплекса, объединяющего повреждение конъюнктивы, мейбомиевых желез, век, слезной пленки, роговицы, к сожалению, нельзя получить из официальной статистики, которая

основана на Международной статистической классификации болезней (МКБ), поэтому очень сложно рассчитать реальную потребность в бесконсервантной терапии в субъектах РФ. Наличие глаукомных регистров значительно облегчило бы эту сложную задачу.

**ЦЕЛЬ** исследования — в рамках проведения анализа соответствия оказываемой специализированной медицинской помощи пациентам с глаукомой утвержденным клиническим рекомендациям КР 96 «Глаукома первичная открытоугольная» в субъектах РФ, прикрепленных к ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, выяснить потребность в лекарственной бесконсервантной терапии пациентов с глаукомой в реальной клинической практике.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для более углубленного анализа соответствия оказываемой специализированной медицинской помощи пациентам с глаукомой клиническим рекомендациям (КР 96/1 «Глаукома первичная открытоугольная») в прикрепленных субъектах РФ проведен опрос главных внештатных офтальмологов. В опросе участвовало 34 субъекта РФ: 13 — Центрального федерального округа (Белгородская, Брянская, Владимирская, Воронежская, Курская, Липецкая, Московская, Орловская, Рязанская, Смоленская, Тамбовская, Тульская, Ярославская области), 7 — Северо-Западного федерального округа (республики Карелия и Коми, Архангельская, Вологодская, Ленинградская, Новгородская, Псковская области), 6 — Уральского федерального округа (Курганская, Свердловская, Тюменская, Челябинская области, Ханты-Мансийский и Ямало-Ненецкий автономные округа), 8 — Сибирского федерального округа (республики Тыва и Хакасия, Алтайский и Красноярский край, Иркутская, Кемеровская, Новосибирская, Омская области).

В соответствии с анкетой, разработанной в ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, соответствие выбора консервативного лечения пациентов с глаукомой клиническим рекомендациям КР 96/1 «Глаукома первичная открытоугольная» оценивали по следующим критериям:

- доля пациентов с впервые установленным диагнозом ПОУГ, которым назначена монотерапия лекарственными препаратами: группы АПГ, аденоблокаторов, ингибиторов карбоангидразы, аденомиметиков (в зависимости от медицинских показаний и при отсутствии медицинских противопоказаний) в качестве стартовой терапии для снижения ВГД и достижения целевого давления, от всех пациентов с глаукомой, стоящих на диспансерном учете;
- доля пациентов с системными противопоказаниями (сердечно-сосудистые и бронхо-легочные заболевания, в частности аритмии, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная астма), и/или получающих системные бета-адреноблокаторы, которым не назначена терапия местными неселективными бета-адреноблокаторами для исключения возможного суммирования неблагоприятных эффектов, развития системных побочных осложнений и снижения гипотензивного эффекта терапии, от всех пациентов с глаукомой, стоящих на диспансерном учете;
- доля пациентов с заболеваниями тканей глазной поверхности, с дисфункцией мейбомиевых желез и хроническими аллергическими реакциями, которым в качестве препаратов стартовой терапии рекомендуются бесконсервантные гипотензивные антиглаукомные капли с целью снижения ВГД, от всех пациентов с глаукомой, стоящих на диспансерном учете;

- доля пациентов, которым назначена комбинированная терапия при неэффективности монотерапии для достижения давления цели, от всех пациентов с глаукомой, стоящих на диспансерном учете.

Кроме того, проводили анализ годовой и прогнозной потребности в лекарственных препаратах для лечения глаукомы в РФ по данным отделов лекарственного обеспечения региональных органов исполнительной власти в области здравоохранения.

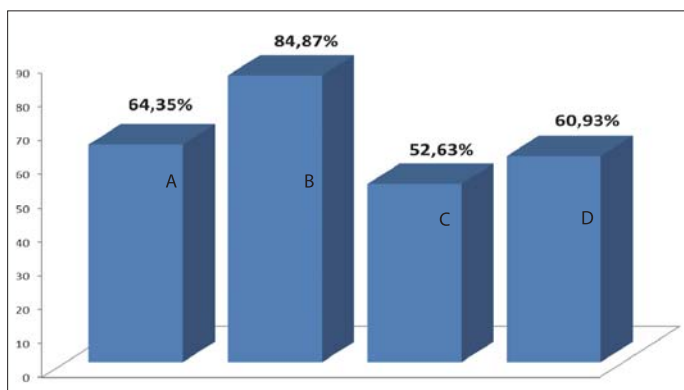
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате опроса главных внештатных офтальмологов субъектов РФ оказалось, что в среднем монотерапия назначается 64,35 % пациентов с глаукомой, при наличии системных противопоказаний со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем в 85 % случаях не назначаются неселективные бета-адреноблокаторы, около 53 % пациентов с глаукомой в анализируемых субъектах РФ нуждаются в назначении бесконсервантной терапии, почти 61 % пациентов назначается комбинированная терапия при неэффективности монотерапии (рис. 1).

По данным аналитического исследования биотехнологической компании IQVIA, за последние 6 лет на фармрынке РФ наметился устойчивый тренд в эволюции бесконсервантной терапии при лечении глаукомы [52] (рис. 2).

Одной из функций НМИЦ глазных болезней им. Гельгольца является сбор и анализ информации о потребности в лекарственных препаратах для оказания медицинской помощи по профилю «офтальмология», закупаемых в рамках действующих мер государственной поддержки в субъектах РФ.

По данным из регионов нами была рассчитана годовая и прогнозная потребность в лекарственных препаратах для лечения глаукомы в 2020 г. Лидирующая позиция по-прежнему принадлежит бета-адреноблокаторам — тимололу 43,96 %, на

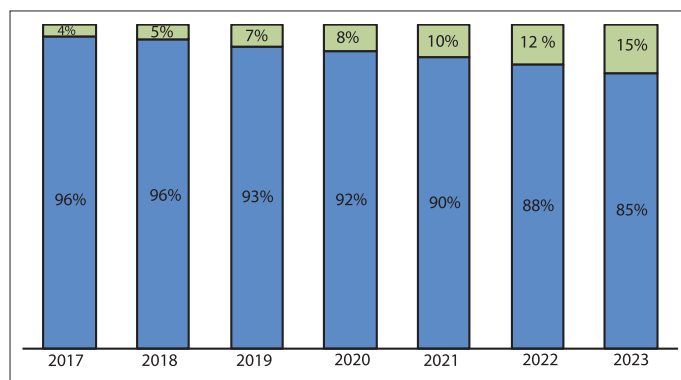


**Рис. 1.** Выбор методов консервативного лечения при оказании специализированной медицинской помощи пациентам с глаукомой: А — доля пациентов с впервые установленным диагнозом, которым назначена монотерапия; В — доля пациентов с системными противопоказаниями, которым не назначены неселективные бета-адреноблокаторы; С — доля пациентов с заболеваниями тканей глазной поверхности с дисфункцией мейбомиевых желез, которым необходимы бесконсервантные гипотензивные капли; D — доля пациентов, которым назначена комбинированная терапия

**Fig. 1.** The choice of methods for conservative treatment in the provision of specialized medical care to patients with glaucoma: A — the share of patients with a newly diagnosed diagnosis, who are prescribed monotherapy; B — the share of patients with systemic contraindications who have not been prescribed non-selective beta-blockers; C — the share of patients with diseases of the ocular surface with dysfunction of the meibomian glands, who need preservative hypotensive drops; D — the share of patients who are prescribed combined therapy

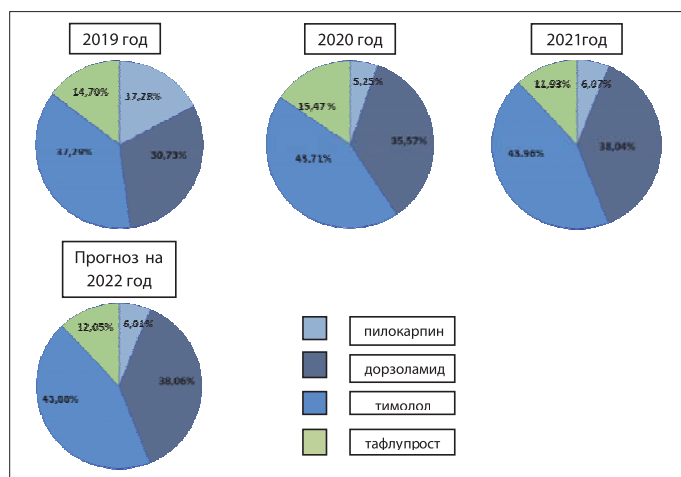
втором месте ингибиторы карбоангидразы — дорзоламид — 38,04 %, затем АПГ — тафлупрост — 11,93 %, парасимпатометики — пилокарпин — 6,07 %. Потребность в пилокарпине сократилась за последние 6 лет почти в 3 раза. Динамика годовой и прогнозной потребности в лекарственных препаратах, включенных в «Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП)» для лечения глаукомы, представлена на рисунке 3.

Так как до 2019 г. единственным АПГ в «Перечне ЖНВЛП» был бесконсервантный оригинальный препарат Тафлотан (международное непатентованное наименование (МНН) Тафлупрост 0,0015 %), можно было говорить о сегменте бесконсервантной терапии глаукомы в РФ и проводить трендовый анализ развития этого сегмента. После регистрации в РФ генерического препарата Тафлопресс с тем же МНН (Тафлупрост 0,0015 %), но содержащего консервант поликвад и борную кислоту, провести расчет потребности в бесконсервантной терапии у пациентов с глаукомой можно только на основании изучения распространенности ЗПГ в субъектах РФ.



**Рис. 2.** Динамика объемов бесконсервантной терапии глаукомы (зеленые столбики) по данным аналитической компании IQVIA «Мониторинг розничных продаж»

**Fig. 2.** Dynamics of volumes of non-preservative glaucoma therapy (green bars) according to the analytical company IQVIA “Monitoring of retail sales”



**Рис. 3.** Динамика годовой потребности в лекарственных препаратах, включенных в «Перечень ЖНВЛП» для лечения глаукомы в РФ в 2019–2021 гг. Прогнозная потребность в лекарственных препаратах в 2022 г.

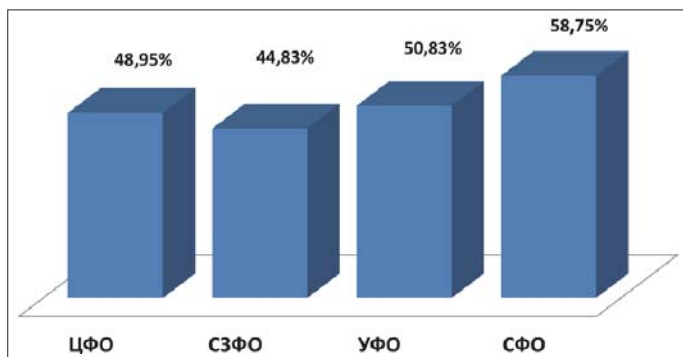
**Fig. 3.** Dynamics of the annual demand for drugs included in the List of essential and most important medicines for the treatment of glaucoma in the Russian Federation in 2019–2021. Projected drug demand in 2022

Информация о распространении ЗПГ у пациентов с глаукомой, которую мы получили методом опроса главных внештатных офтальмологов, не противоречит данным зарубежных и отечественных авторов [8–10, 50] и составляет в среднем 52,6 % в анализируемых субъектах РФ (от 45 до 59 % в разных федеральных округах). Доля пациентов с глаукомой, которым необходимы бесконсервантные гипотензивные капли, в четырех федеральных округах представлена на рисунке 4.

Неоднородность распространения ЗПГ у пациентов с глаукомой в анализируемых регионах требует проведения эпидемиологических исследований и нуждается в уточнении, однако в подавляющем большинстве субъектов РФ почти половина пациентов с ПОУГ нуждается в бесконсервантной терапии (рис. 5).

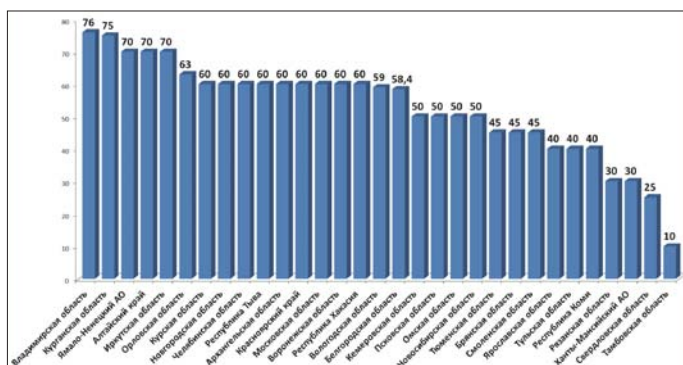
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Экономические исследования, сравнивающие целесообразность применения и рентабельность бесконсервантных и консервантсодержащих лекарственных препаратов для лечения глаукомы, отсутствуют. Однако представляется вероятным, что препараты без консервантов будут иметь преимущество в экономической эффективности за счет



**Рис. 4.** Доля пациентов с глаукомой в различных субъектах РФ, у которых есть ЗПГ и которым необходимы бесконсервантные гипотензивные капли

**Fig. 4.** Share of glaucoma patients in various Russian regions who have ocular surface diseases and need non-preservative antihypertensive drops



**Рис. 5.** Доля пациентов с заболеваниями тканей глазной поверхности, дисфункцией мейбомиевых желез и хроническими аллергическими реакциями, которым необходимы бесконсервантные гипотензивные капли в субъектах РФ

**Fig. 5.** The share of patients with diseases of the ocular surface, with dysfunction of the meibomian glands and chronic allergic reactions who need preservative hypotensive drops in the various regions of the Russian Federation

лучшей приверженности терапии, уменьшения количества и улучшения результатов хирургических вмешательств, предотвращения неустраняемой слепоты и инвалидизации.

В результате исследования мы установили, что реальная потребность в бесконсервантной гипотензивной терапии в клинической практике в анализируемых субъектах РФ выше годовой и прогнозной потребности и составляет около 54 % от всех пациентов с глаукомой. Выполнение тезисов-рекомендаций актуализированных клинических рекомендаций в отношении назначения препаратов, свободных от консервантов, является необходимым для повышения приверженности пациентов к лечению, получения хорошего эффекта от лечения, снижения темпов прогрессирования. Требуются дальнейшие эпидемиологические и фармако-экономические исследования по распространению ЗПГ у пациентов с глаукомой и расчеты потребности в бесконсервантной терапии в субъектах РФ для регулирования вопроса лекарственного обеспечения в рамках программ государственных гарантий в соответствии с федеральным законодательством и законодательством регионов.

## Литература/References

1. *Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М.* Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The Main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 3: 4–7 (in Russian)].
2. *Егоров Е.А., Еричев В.П., ред.* Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей. Изд. 4-е, испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. [Egorov E.A., Eriчев V.P., ed. National Guidelines for Glaucoma Practitioners. Ed. 4<sup>th</sup>, rev. and ad. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (In Russian)].
3. *Tham Y.C., Li X., Wong T.Y., et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. Ophthalmology. 2014; 121 (11): 2081–90. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013
4. *Bourne R.R.A., Jonas J.B., Bron A.M., et al.* Prevalence and causes of vision loss in high income countries and in Eastern and Central Europe in 2015: magnitude, temporal trends and projections. Br. J. Ophthalmol. 2018; 102 (5): 575–85. doi: 10.1136/bjophthalmol-2017-311258
5. *Baudouin C., Denoyer A., Desbenoit N., Hamm G., Grise A.* In vitro and in vivo experimental studies on trabecular meshwork degeneration induced by benzalkonium chloride (an American Ophthalmological Society thesis). Trans Am. Ophthalmol. Soc. 2012; 110: 40–63.
6. *Baudouin C., Renard J., Nordmann J.* Prevalence and risk factors for ocular surface disease among patients treated over the long term for glaucoma or ocular hypertension. Eur. J. Ophthalmol. 2012; 23: 47–54. doi: 10.5301/ejo.5000181
7. *Skaliky S.E., Goldberg I., Mc Cluskey P.* Ocular surface disease and quality of life in patients with glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2012; 153 (1): 1–9; e2. doi: 10.1016/j.ajo.2011.05.033
8. *Pflugfelder S., Baudouin C.* Chclinical measurement of ocular surface disease in glaucoma patients. ClinOphthalmol. 2011; 5: 1575–83. doi: 10.2147/oph.s.24410.
9. *Leung E.W., Medeiros F.A., Weinreb R.N.* Prevalence of ocular surface disease in glaucoma patients. J. Glaucoma. 2008; 17 (5): 350–5. doi: 10.1097/ijg.0b013e31815c5f4f
10. *Бржевский В.В.* Глаукома и синдром сухого глаза. Москва: Боргес; 2018. [Brzhevskiy V.V. Glaucoma and dry eye syndrom. Moscow; 2018 (In Russian)].
11. *Baudouin C., Labbe A., Liang H., Pauly A., Brignole Baudouin F.* Preservatives in eyedrops: the good, the bad and the ugly. Prog Retin Eye Res. 2010; 29 (4): 312–34. doi: 10.1016/j.preteyeres.2010.03.001
12. *Bonniard A.A., Yeung J.Y., Chan C.C., Birt C.M.* Ocular surface toxicity from glaucoma topical medications and associated preservatives such as benzalkonium chloride (BAK). Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 2016; 12 (11): 1279–89. doi: 10.1080/17425255.2016.1209481
13. *Datta S., Baudouin C.* The eye drop preservative benzalkonium chloride potently induces mitochondrial dysfunction and preferentially affects LHON mutant cells. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2017; 58: 2406–12. doi: 10.1167/iov.16-20903
14. *Broadway D.C., Grierson I., O'Brien C., Hitchings R.A.* Adverse effects of topical antiglaucoma medication. II. The outcome of filtration surgery. Arch. Ophthalmol. Chic. 1994; 112 (11): 1446–54. https://doi.org/10.1001/archoph.1994.01090230060021
15. *Baudouin C.* Ocular surface and external filtration surgery: mutual relationships. Dev Ophthalmol. 2017; 59: 67–79. doi: 10.1159/000458487
16. *Broadway D.C., Chang L.P.* Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva. J. Glaucoma. 2001; 10 (3): 237–49. doi: 10.1097/00061198-200106000-00017
17. *Chamard C., Larrieu S., Baudouin C., et al.* Preservative-free versus preserved glaucoma eye drops and occurrence of glaucoma surgery. A retrospective study based on the French national health insurance information system, 2008–2016. Acta Ophthalmol. 2020; 98 (7): e876–e81. doi: 10.1111/aos.14410

18. *Нагорнова З.М., Куроедов А.В., Петров С.Ю. и др.* Влияние местной гипотензивной терапии на состояние тканей глазной поверхности и исход антиглаукомных операций у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал Глаукома. 2019; 18 (4): 96–107. [*Nagornova Z.M., Kuroyedov A.V., Petrov S.Yu., et al.* The effect of topical hypotensive therapy on ocular surface and glaucoma surgery outcomes in patients with primary open-angle glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18 (4): 96–107 (In Russian)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.04.08>
19. *Boimer C., Birt C.M.* Preservative exposure and surgical outcomes in glaucoma patients: the PESCO study. *J. Glaucoma*. 2013; 22 (9): 730–5. doi: 10.1097/IJG.0b013e31825af67d
20. *Meloni M., Pauly A., Servi B.D., Varlet B.L., Baudouin C.* Occludin gene expression as an early in vitro sign for mild eye irritation assessment. *Toxicol in Vitro Int*. 2010; 24 (1): 276–85 doi: 10.1016/j.tiv.2009.08.016
21. *Meloni M., Balzaretti S., Ceriotti L.* Medical devices biocompatibility assessment on HCE: Evidences of delayed cytotoxicity of preserved compared to preservative free eye drops. *Regul. Toxicol. Pharmacol*. 2019; 106: 81–9. doi: 10.1016/j.yrtph.2019.04.022
22. *Steven D.W., Alaghaband P., Lim K.Sh.* Preservatives in glaucoma medication. *Br. J. Ophthalmol*. 2018; 102: 1497–503. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311544
23. *Hamard P., Valtot F., Sourdil P., Bourles-Dagonet F., Baudouin C.* Confocal microscopic examination of trabecular meshwork removed during an externo trabeculectomy. *Br. J. Ophthalmol*. 2002; 86 (9): 1046–52. doi: 10.1136/bjo.86.9.1046
24. *Beasley R., Burgess C., Holt S.* Call for worldwide withdrawal of benzalkonium chloride from nebulizer solutions. *J. Allergy Clin. Immunol*. 2001; 107 (2): 222–3. doi: 10.1067/mai.2001.112941
25. *Jaenen N., Baudouin C., Pouliquen P, et al.* Ocular symptoms and signs with preserved and preservative-free glaucoma medications. *Eur. J. Ophthalmol*. 2007; 17 (3): 341–9. doi: 10.1177/112067210701700311
26. *Detry-Morel M.* Side effects of glaucoma medications *Bull. Soc. Belge Ophthalmol*. 2006; 299: 27–40.
27. *Ichijima H., Petroll W.M., Jester J.V., Cavanagh H.D.* Confocal microscopic studies of living rabbit cornea treated with benzalkonium chloride. *Cornea*. 1992; 11 (3): 221–5.
28. *Pauly A., Meloni M., Brignole-Baudouin F., Warnet J.M., Baudouin C.* Multiple endpoint analysis of the 3D-reconstituted corneal epithelium after treatment with benzalkonium chloride: early detection of toxic damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009; 50 (4): 1644–52. doi: 10.1167/iov.08-2992
29. *Burstein N.L.* Preservative alteration of corneal permeability in humans and rabbits. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1984; 25 (12): 1453–7.
30. *Munoz Negrete F.J., Lemij H.G., Erb C.* Switching to preservative-free latanoprost: impact on tolerability and patient satisfaction. *Clin. Ophthalmol*. 2017; 11: 557–66. doi: 10.2147/OPTH.S126042
31. *Economou M.A., Laukeland H.K., Grabska-Liberek I., Rouland J-F.* Better tolerance of preservative-free latanoprost compared to preserved glaucoma eye drops: the 12-month real life FREE study. *Clin. Ophthalmol*. 2018; 12: 2399–2407. doi: 10.2147/OPTH.S176605
32. *Baudouin C., Liang H., Hamard P., et al.* The ocular surface of glaucoma patients treated over the long term expresses inflammatory markers related to both T-helper 1 and T-helper 2 pathways. *Ophthalmology*. 2008; 115 (1): 109–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.036
33. *Januleviciene I., Derkac I., Grybauskienė L., et al.* Effects of preservative-free tafluprost on tear film osmolarity, tolerability, and intraocular pressure in previously treated patients with open-angle glaucoma. *Clin. Ophthalmol*. 2012; 6: 103–9. doi: 10.2147/OPTH.S28104
34. *Hommer A., Schmidl D., Kromus M., et al.* Effect of changing from preserved prostaglandins to preservative-free tafluprost in patients with glaucoma on tear film thickness. *Eur. J. Ophthalmol*. 2018; 28 (4): 385–92. doi: 10.1177/1120672117753703
35. *Stevens A.M., Kestelyn P.A., De Bacquer D., Kestelyn P.G.* Benzalkonium chloride induces anterior chamber inflammation in previously untreated patients with ocular hypertension as measured by flare meter: a randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol. (Copenh)*. 2012; 90 (3): e221–4. doi: 10.1111/j.1755-3768.2011.02338.x
36. *Pisella P.J., Pouliquen P., Baudouin C.* Prevalence of ocular symptoms and signs with preserved and preservative free glaucoma medication. *Br. J. Ophthalmol*. 2002; 86 (4): 418–23. doi: 10.1136/bjo.86.4.418
37. *Rouland J.F.* Etude CARAT: acceptabilité d'un collyre bêtabloquant sans conservateur dans le traitement du glaucome. [Acceptability of preservative-free beta-blocker eye drops in the treatment of glaucoma]. *Reflexions Ophthalmologiques*. 2011; 150: 43–6 (In French).
38. *Van Went C., Brasnu E., Hamard P., Baudouin C., Labbé A.* [The influence of ocular surface diseases in the management of glaucoma]. *J. Fr. Ophthalmol*. 2011; 34 (4): 230–7 (In French). doi: 10.1016/j.jfo.2010.11.010
39. *Levrat F., Pisella P.J., Baudouin C.* [Clinical tolerance of antiglaucoma eyedrops with and without a preservative. Results of an unpublished survey in Europe]. *J. Fr. Ophthalmol*. 1999; 22 (2): 186–91 (in French).
40. *Pisella P.J., Lala E., Parier V., Brignole F., Baudouin C.* [Effect of preservatives on the conjunctiva: a comparative study of beta-blocker eye drops with and without preservatives in glaucoma patients]. *J. Fr. Ophthalmol*. 2003; 26 (7): 675–9 (In French).
41. *Pisella P.J., Debbasch C., Hamard P.* Conjunctival proinflammatory and proapoptotic effects of latanoprost and preserved and unpreserved timolol: an ex vivo and in vitro study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004; 45 (5): 1360–8. doi: 10.1167/iov.03-1067
42. *Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B., Komaroff E.* Factors for progression and glaucoma treatment: the Early Manifest Glaucoma Trial. *Curr. Opin. Ophthalmol*. 2004; 15 (2): 102–6. doi: 10.1097/00055735-200404000-00008
43. *NHMRC Guidelines for the screening, prognosis, diagnosis, management and prevention of glaucoma 2010.* Common wealth of Australia 2010: 18.
44. *American Academy of Ophthalmology Primary Open-Angle Glaucoma Preferred Practice Pattern Guidelines.* American Academy of Ophthalmology. Published by Elsevier Inc. 2016: 64–5.
45. *Glaucoma: diagnosis and management.* NICE guideline 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81/resources/glaucoma-diagnosis-and-management-pdf-1837689655237>
46. *European Glaucoma Society, 4th Edition.* Savona: PubliComm; 2020.
47. *All India ophthalmological society: Guidelines for Medical Management of Glaucoma.* 2011: 21.
48. *Клинические рекомендации «Глаукома первичная открытоугольная — 2020» (16.02.2021).* Утверждены Министерством здравоохранения Российской Федерации. [Guidelines for primary open angle glaucoma 2020 (16.02.2021). Approved by Russian Ministry of Health (In Russian)]. Available at: <https://organum-visus.ru/library/newspdf/klinicheskie-rekomendacii-glaukoma-poug-2020>
49. *Thygesen J.* Glaucoma therapy: preservative-free for all. *Clinical Ophthalmology*. 2018; 12: 707–17 doi: 10.2147/OPTH.S150816
50. *Barton K., Hitchings R.A.* Medical Treatment of Glaucoma. Springer Nature Switzerland AG. Budenz D. (Ed.). 2013. Available at: <https://www.springer.com/gp/book/9781858734309>
51. *Casper D.S., Cioffi G.A., eds.* The Columbia Guide to Basic Elements of Eye Care. 2019. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-10886-1\\_19](https://doi.org/10.1007/978-3-030-10886-1_19)
52. *IQVIA «Мониторинг розничных продаж».* Институт, март 2020 года. Доступны на: [https://www.iqvia.com/2020\\_v07-hq.pdf](https://www.iqvia.com/2020_v07-hq.pdf) (дата обращения: 07.06.2020). [IQVIA. Retail Sales Monitoring. March, 2020 (In Russian)]. Available at: [https://www.iqvia.com/2020\\_v07-hq.pdf](https://www.iqvia.com/2020_v07-hq.pdf)

**Вклад авторов в работу:** Т.Н. Малишевская — концепция и дизайн обзора, написание и редактирование статьи; С.Ю. Петров — концепция и дизайн обзора, анализ литературы, написание и редактирование статьи; С.М. Косакян — сбор и анализ литературы, написание статьи; А.С. Власова — сбор и анализ литературы.

**Author's contribution:** T.N. Malishevskaya — concept and design of the review, writing and final editing of the article; Yu.S. Petrov — concept and design of the review, literature data collection and analysis, writing and editing of the article; S.M. Kosakyan — literature data collection and analysis, writing of the article; A.S. Vlasova — literature data collection and analysis.

*Поступила: 19.07.2021. Переработана: 10.08.2021. Принята к печати: 18.08.2021*  
*Originally received: 19.07.2021. Final revision: 10.08.2021. Accepted: 18.08.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Татьяна Николаевна Малишевская** — д-р мед. наук, заведующая отделением аналитической работы

**Сергей Юрьевич Петров** — д-р мед. наук, начальник отдела глаукомы

**Србуи Мкртумовна Косакян** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела глаукомы

<sup>1</sup> *ГЛУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», ул. Холодильная, д. 118, корпус 1, Тюмень, 625048, Россия*

<sup>2</sup> *АНЧОО ДПО «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия*

**Анастасия Сергеевна Власова** — врач-офтальмолог отделения приема глаукомных больных<sup>1</sup>, ассистент кафедры офтальмологии с курсом оптометрии<sup>2</sup>

**Для контактов:** Татьяна Николаевна Малишевская, [malishevskoff@yandex.ru](mailto:malishevskoff@yandex.ru)

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

**Tatiana N. Malishevskaya** — Dr. of Med. Sci., head, department of analytics

**Sergey Yu. Petrov** — Dr. of Med. Sci., head, department of glaucoma

**Srbui M. Kosakyan** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of glaucoma

<sup>1</sup> *Regional Ophthalmologic Clinic, 118/1, Kholodilnaya St., Tyumen, 625048, Russia*

<sup>2</sup> *West Siberian Institute of postgraduate medical education, 5/11, Prokopiya Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia*

**Anastasiya S. Vlasova** — ophthalmologist, out-patient department of glaucoma<sup>1</sup>, assistant professor, chair of ophthalmology and optometry<sup>2</sup>

**Contact information:** Tatiana N. Malishevskaya, [malishevskoff@yandex.ru](mailto:malishevskoff@yandex.ru)



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-32-39>

# Электрофизиологические признаки ремоделирования колбочковой системы сетчатки при географической атрофии пигментного эпителия у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией

Н.В. Нероева, М.В. Зуева , В.В. Нероев, И.В. Цапенко, М.В. Рябина, О.А. Лосанова, Л.А. Катаргина

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

*Исследование пациентов с первичной географической атрофией (ГА) требует мультимодального подхода и определения функциональных биомаркеров, характеризующих структурное ремоделирование сетчатки. Цель работы — определить изменения функциональной активности колбочковой системы сетчатки, которые могут служить биомаркерами первичной ГА в глазах с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией (ВМД). Материал и методы. Обследованы 22 пациента (30 глаз) 45–83 лет (в среднем  $72,1 \pm 10,8$  года) с неэкссудативной ВМД и 18 лиц группы контроля, сопоставимых по возрасту ( $60,2 \pm 7,6$  года). Выполнены стандартные офтальмологические обследования, оптическая когерентная томография (ОКТ), исследование аутофлуоресценции (АФ) и фундус-фотография. Регистрировали стандартные фотопические ЭРГ, фотопические ритмические ЭРГ (РЭРГ) на стимулы частотой 8,3, 10, 12 и 24 Гц, мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ) и электроокулограмму (ЭОГ). Результаты. Описаны электроретинографические признаки глаз с ГА ретинального пигментного эпителия сетчатки (РПЭ) и атрофией хориокапиллярного слоя. Подтверждено раннее нарушение активности колбочек при ГА и ослабление функционального взаимодействия клеток Мюллера с колбочковыми биполярными клетками. Удлинение латентности пика Р1 мфЭРГ указывает на снижение функции всей центральной сетчатки при неэкссудативной ВМД. При этом избирательное угнетение мфЭРГ в фовеа может служить биомаркером первичной ГА, в то время как распространение аномалии Р1 на соседние кольца свидетельствует о возможном риске прогрессирования заболевания. Снижение темнового спада на ЭОГ и возрастание отношения Ардена могут служить биомаркером первичной ГА. Заключение. Определены электрофизиологические признаки, которые могут служить маркерами ранних нарушений ретинальной функции в глазах с первичной ГА при неэкссудативной ВМД.*

**Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация; географическая атрофия; ремоделирование сетчатки; электроретинография

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Нероева Н.В., Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., Рябина М.В., Лосанова О.А., Катаргина Л.А. Электрофизиологические признаки ремоделирования колбочковой системы сетчатки при географической атрофии пигментного эпителия у больных с неэкссудативной возрастной макулярной дегенерацией. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 32-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-32-39>



# Electrophysiological signs of retinal cone remodeling in geographic atrophy of the pigment epithelium in patients with non-exudative age-related macular degeneration

Natalia V. Neroeva, Marina V. Zueva ✉, Vladimir V. Neroev, Irina V. Tsapenko, Marina V. Ryabina, Oksana A. Losanova, Lyudmila A. Katargina

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

*Testing patients with primary geographic atrophy (GA) requires a multimodal approach and identification of functional biomarkers characterizing retinal structural remodeling. Purpose: to identify the changes in the functional activity of the retinal cone system, which may serve as biomarkers of primary GA in non-exudative age-related macular degeneration (AMD). Material and methods. We tested 22 patients (30 eyes) aged 45–83 (ave.  $72.1 \pm 10.8$  years) with non-exudative AMD and 18 age matched controls ( $60.2 \pm 7.6$  years) all of which underwent standard ophthalmological examinations, optical coherence tomography, autofluorescence study, and fundus photography. Standard photopic ERGs, photopic flicker ERGs to stimuli with frequencies of 8.3, 10, 12, and 24 Hz, multifocal ERG (mfERG), and electrooculogram (EOG) were recorded. Results. Electroretinographic signs for GA of retinal pigment epithelium and choriocapillary layer atrophy were described. The results confirm early impairment of the activity of cones in GA and weakening of the functional interaction of Muller cells with the cone bipolar cells. The delayed P1 peak latency of mfERG indicates a decrease in the entire central retina function in non-exudative AMD. A selective reduction in the fovea's mfERG magnitude can serve as a biomarker of primary GA. The spread of the P1 anomaly to adjacent rings may indicate a possible risk of disease progression. A decrease in the dark trough on the EOG and an increase in the Arden ratio can serve as a biomarker of primary GA. Conclusion. We determined electrophysiological signs which can serve as markers of early retinal dysfunction in eyes with primary GA and non-exudative AMD.*

**Keywords:** age related macular degeneration; geographic atrophy; retinal remodeling; electroretinography

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Neroeva N.V., Zueva M.V., Neroev V.V., Tsapenko I.V., Ryabina M.V., Losanova O.A., Katargina L.A. Electrophysiological signs of retinal cone remodeling in geographic atrophy of the pigment epithelium in patients with non-exudative age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 32–9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-32-39>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является основной причиной потери зрения у пожилых людей в развитых странах мира [1], и ожидается, что ее распространенность к 2050 г. может удвоиться [2]. Заболевание сначала поражает ретинальный пигментный эпителий сетчатки (РПЭ) и со временем приводит к вторичной потере фоторецепторных клеток [3]. РПЭ играет важную роль в гомеостазе сетчатки, функционируя как гематоэнцефалический барьер, переносчик ионов, воды и продуктов метаболизма из субретинального пространства в кровь [4]. РПЭ доставляет полученные из крови питательные вещества к фоторецепторам и выполняет фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов [5].

Уже на ранних стадиях ВМД происходит истончение хориоидеи и наружной сетчатки [6]. Географическая атрофия (ГА) является серьезным осложнением ВМД и может приводить к снижению скотопической чувствительности и гибели фоторецепторов [7, 8]. ГА проявляется в виде резко разграниченных областей потери РПЭ, хориокапилляров и прилежащих к РПЭ фоторецепторов [9, 10]. Связанные с ГА парафовеальные скотомы и дефицит скотопической чувствительности ассоциируются с палочками из-за их более высокой плотности в парафовеа и первичной роли палочковых фоторецепторов в зрении при слабом освещении [11]. Считается также, что первичное разрушение палочковых

фоторецепторов связано с нарушением поддержки РПЭ регенерации в них зрительного пигмента родопсина [11]. Однако по мере прогрессирования ВМД области атрофии расширяются, вовлекая центральную сетчатку и приводя к резкому снижению зрения, в котором значительную роль начинают играть структурно-функциональные изменения колбочковой системы сетчатки, селективная оценка которых имеет клиническое значение. Более того, отмечено, что поражение колбочковой функции в центральной сетчатке в дополнение к снижению скотопической чувствительности может служить прогностическим признаком риска прогрессирования ВМД или развития хориоидальной неоваскуляризации [12]. Анализ ключевых биомаркеров, используемых для характеристики ГА, и сравнение различных методов визуализации и функциональных тестов показали [12], что на сегодняшний день исследования ограничиваются уни-модальным подходом и в будущих клинических испытаниях с включением пациентов с ГА необходимо использовать мультимодальную визуализацию. Кроме того, рекомендуется сопоставлять результаты морфологических и функциональных исследований для оптимальной характеристики ГА. Расширение представлений о нарушениях ретинальной активности, связанной с изменением архитектуры сетчатки при неэкссудативной ВМД с ГА, позволит установить объ-

ективные функциональные признаки, характеризующие структурное ремоделирование сетчатки.

**ЦЕЛЬ** исследования — определение изменений функциональной активности колбочковой системы сетчатки, которые могут служить биомаркерами первичной ГА в глазах с неэкссудативной ВМД.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Электроретинографические исследования выполнены у 22 пациентов (30 глаз) 45–83 лет ( $72,1 \pm 10,8$  года) с диагнозом «неэкссудативная ВМД» (3 мужчин и 19 женщин) и 18 лиц группы контроля 50–72 лет ( $60,2 \pm 7,6$  года). При осмотре глазного дна выявлены многочисленные смешанные ретиальные друзы (твердые и мягкие) в 100% случаев, диспигментация — в 76,7%. Зоны ГА сетчатки и хориокапиллярного слоя были с захватом (10 глаз) и без захвата (20 глаз) центральной ямки. Эти изменения соответствовали промежуточной и поздней «сухой» формам ВМД (3-я и 4-я категории AREDS). Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) составляла от 0,02 до 1,0 (в среднем,  $0,50 \pm 0,34$ ).

Пациентам проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ) и исследовали аутофлуоресценцию (АФ) с помощью Heidelberg Spectralis™ SD-OCT (Heidelberg Engineering, Германия) (рис. 1, 2). Качественный анализ томограмм показал наличие локальных участков повреждения пигментного эпителия соответственно зонам атрофии РПЭ и хориокапиллярного слоя, друзам и зонам диспигментации. В 7 глазах была аваскулярная отслойка РПЭ. В 3 глазах обнару-

жены ретикулярные псевдодрузы, что является неблагоприятным признаком прогрессирования заболевания с быстрым снижением остроты зрения. В одном глазу выявлена эпиретинальная мембрана, в других глазах витреоретинальный профиль и контур ямки были нормальной конфигурации.

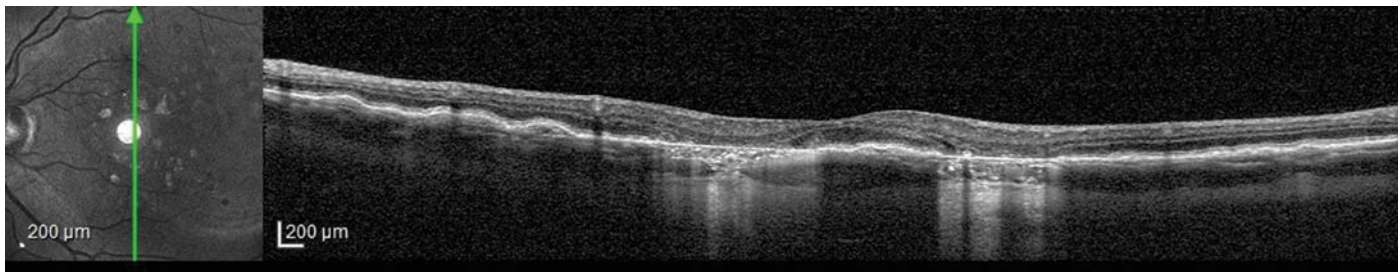
Зонам атрофии соответствовали области гипофлуоресценции с точечными участками гиперфлуоресценции вокруг. Пациенты имели как одиночный атрофический фокус (10 глаз), так и множественные сливные фокусы (20 глаз), которые захватывали центральную ямку (13 глаз) или оставляли ее интактной (16 глаз). Кроме различий в зонах атрофии и широкого возрастного диапазона в группе пациентов с ГА, следует отметить разброс МКОЗ от 0,02 до 1,0, на которую могли также влиять аномалии рефракции слабой степени (13 глаз) и начальная катаракта (25 глаз). Таким образом, обследуемая группа не была полностью однородной, и, хотя разнообразие фенотипических проявлений характерно для сухой ВМД, мы полагаем, что обнаруженные в нашей работе закономерности следует детализировать в дальнейших исследованиях при расширении когорты обследуемых.

Электрофизиологические исследования выполняли на диагностической системе RETPort/scan21 (Roland Consult, Германия) по стандартам международного общества клинической электрофизиологии зрения ISCEV. Для записи всех видов ЭРГ в качестве активного электрода использовали роговичный хлорсеребряный электрод типа «петля» (НК-Loop, Словения), устанавливаемый в нижнем конъюнктивальном своде. Стандартные хлорсеребряные чашечки использовали



**Рис. 1.** Снимки глазного дна пациента с первичной ГА при неэкссудативной ВМД, выполненные с помощью фундус-камеры в режимах: А — Infrared; Б — TrueColor; В — Blue autofluorescence

**Fig. 1.** Eye fundus images of the patient with primary geographic atrophy of dry age-related macular degeneration made by fundus camera in modes: A — Infrared; Б — TrueColor; В — Blue autofluorescence



**Рис. 2.** Спектральная ОКТ сетчатки пациента с первичной ГА при неэкссудативной ВМД. Визуализация зоны локальных участков повреждения пигментного эпителия соответственно зонам атрофии РПЭ, истончения нейроэпителия и хориокапиллярного слоя, друзам и зонам диспигментации

**Fig. 2.** Spectral optical coherence tomography of the patient's retina with primary geographic atrophy of dry age-related macular degeneration. Visualization of the local areas of damage to the pigment epithelium according to the areas of RPE atrophy, thinning of the neuroepithelium and choriocapillaris layer, drusen and dyspigmentation zones

в качестве референтных и заземляющих электродов. Референтные электроды фиксировали на висках. Кожу в местах наложения электродов предварительно обезжировали. Анестезию роговицы проводили инстилляцией раствора проксиметакаина 0,5%. Исследование ЭРГ выполняли монокулярно. На диффузные ганцфельд-вспышки регистрировали стандартные фотопические ЭРГ, включая колбочковую ЭРГ и ритмическую ЭРГ (РЭРГ) на 30 Гц [13]. Для селективной оценки функции колбочковых фоторецепторов и биполярных клеток сетчатки методом [14] записывали фотопические РЭРГ на низкие и высокие частоты стимуляции (8,3, 10, 12 и 24 Гц) [15].

Мультифокальную ЭРГ (мфЭРГ) записывали по стандартам ISCEV [16] при стимуляции сетчатки матрицей, состоящей из 61 гексагона. МфЭРГ оценивает электрические сигналы из множества локальных областей заднего полюса, обеспечивая топографическое представление ретинальной функции и локализацию активности сетчатки.

Электроокулограмму (ЭОГ) записывали по стандартам клинической электроокулографии [17]. Электрический потенциал регистрировали в течение последовательных периодов адаптации к темноте и свету. Постоянный потенциал глаза является косвенной мерой трансэпителиального потенциала РПЭ и представляет собой разницу между мембранными потенциалами его базальной (базолатеральной) и апикальной мембран. Постоянный потенциал записывали с помощью чашечных хлорсеребряных электродов, размещенных возле внешнего и внутреннего углов глазной

щели каждого глаза, при последовательных горизонтальных саккадических движениях глаза под фиксированным углом.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием приложения Microsoft Excel и программы Statistica 10 (TIBCO Software Inc., Version 13.3). Качественные переменные описывались абсолютными и относительными частотами (процентами). Для количественных переменных проводился тест на нормальность распределения. При распределении исследуемых величин, близком к нормальному, использовался критерий Стьюдента, рассчитывали  $M$  — среднее арифметическое и  $SD$  — стандартное квадратичное отклонение. Степень достоверности различий оценивали при критических пороговых значениях  $p < 0,05$  и  $p < 0,01$ . Достоверность различий ( $p$ ) определяли непараметрическими методами для несвязанных выборок ( $U$ -критерий Манна — Уитни). Результаты исследования количественных параметров в группах сравнения представлены в виде  $Me$  [25; 75], где  $Me$  — медиана, 25% — первый, 75% — третий процентиля.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Фотопические ЭРГ на диффузные вспышки.** Амплитуды а-волны и б-волны колбочковой ЭРГ, а также стандартной фотопической РЭРГ на 30 Гц в группе пациентов с ГА РПЭ и атрофией хориокапиллярного слоя были значительно ниже возрастной нормы и составляли в среднем 62–69% от значений контрольной группы (табл. 1).

Волны а и б колбочковой ЭРГ угнетались практически в равной степени, поэтому индексы  $b/a$  в среднем по группе не отличались от нормы. Амплитуда стандартной фотопической РЭРГ (30 Гц) была снижена еще более значительно. Ее медиана составляла в среднем 51,8% от значений контрольной группы (табл. 2).

Отмечено удлинение пиковой латентности а-волны и (в большей степени) б-волны колбочковой ЭРГ ( $p < 0,01$ ), которые составляли 106,6 и 122,1% от нормы в контрольной группе соответственно (табл. 3).

При регистрации РЭРГ в спектре частот от 8,3 до 24 Гц установлено, что амплитуды ритмических ответов в большей степени угнетаются при низких частотах стимуляции (8,3, 10 и 12 Гц), в то время как при частоте мельканий 24 Гц снижение РЭРГ минимально (табл. 4) по сравнению с нормой. Имеются доказательства селективного вклада фоторецепторов в РЭРГ на низких частотах (8,3 и 10 Гц) и доминирующего вклада биполяров в амплитуду высокочастотной РЭРГ на 24 Гц [14, 15]. Соответственно результаты нашего исследования говорят об избирательном угнетении активности колбочковых фоторецепторов и гораздо меньшем вовлечении на этой стадии ВМД колбочковых биполярных клеток сетчатки.

Поскольку в колбочковой ЭРГ на одиночные диффузные стимулы изменение а- и б-волн ЭРГ было практически идентичным, без преимущества снижения амплитуды

**Таблица 1.** Амплитуда волн стандартных фотопических ЭРГ ( $M \pm SD$ )  
**Table 1.** Amplitude of the photopic ERG waves ( $M \pm SD$ )

ЭРГ ERG	Волны Waves	Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
Колбочковая ЭРГ Cone ERG	a	26,3 $\pm$ 5,7	17,94 $\pm$ 4,20*	68,21
	b	95,6 $\pm$ 11,7	65,10 $\pm$ 13,43*	68,10
РЭРГ (30 Гц) Flicker ERG (30 Hz)		80,2 $\pm$ 6,5	49,83 $\pm$ 16,43*	62,13

**Примечание.** Вероятность различий относительно нормальных значений: \* —  $p < 0,05$ .  
**Note.** Probability of differences relative to normal values: \* —  $p < 0,05$ .

**Таблица 2.** Амплитуда волн фотопических ЭРГ: медиана и процентиля  $Me$  [0,25; 0,75]  
**Table 2.** Amplitude of the photopic ERG waves: median and percentiles  $Me$  [0.25; 0.75]

ЭРГ ERG		Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
Колбочковая ЭРГ Cone ERG	a	28,5 [27,0; 30,0]	18,1 [14,65; 20,55]*	63,5
	b	98,4 [96,0; 100,0]	64,1 [54,08; 75,58]*	65,14
РЭРГ (30 Гц) Flicker ERG (30 Hz)		85,9 [80,0; 95,0]	44,5 [37,63; 62,93]**	51,8
Индекс b/a b/a ratio		3,9 [3,7; 4,1]	3,7 [3,12; 4,38]	94,87

**Примечание.** Вероятность различий относительно нормальных значений: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .  
**Note.** Probability of differences relative to normal values: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ .

**Таблица 3.** Латентность волн колбочковой ЭРГ: медиана и процентиля  $Me$  [0,25; 0,75]  
**Table 3.** Peak latency of the cone ERG waves: median and percentiles  $Me$  [0.25; 0.75]

Волны Waves	Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
a	15,5 [13,5; 16,5]	16,0 [14,68; 17,50]	106,6
b	26,2 [25,0; 28,0]	32,0 [30,35; 33,20]**	122,1

**Примечание.** Вероятность различий относительно нормальных значений: \*\* —  $p < 0,01$ .  
**Note.** Probability of differences relative to normal values: \*\* —  $p < 0,01$ .

а-волны ЭРГ, как это можно было бы предполагать, учитывая поражение РПЭ, мы оценили глио-нейрональные взаимоотношения в сетчатке с расчетом глиальных индексов Кг (табл. 4). Фотопические Кг у пациентов незначительно отличались от возрастной нормы. Максимальное отличие от контрольных значений отмечено для функциональных взаимосвязей клеток Мюллера с колбочковыми биполярными (Кг = 82,5%), хотя, вследствие большого разброса данных, разница статистически недостоверна. Можно предположить, что угнетение б-волны колбочковой ЭРГ отражает нарушение глио-нейрональных отношений в функциональной единице «клетка Мюллера — биполяры».

Sh. Ronan и соавт. [18] описали выраженную колбочковую дисфункцию у 52 пациентов с ВМД с угнетением волн стандартных ЭРГ на фотопические и скотопические вспышки и РЭРГ на 30 Гц и удлинении пиковой латентности волн темно-адаптированной (максимальной) ЭРГ. Наиболее значительные отличия от контрольной группы касались амплитуды а-волны максимальной ЭРГ и волны фотопической ЭРГ, которые зависят от сохранности колбочковой системы сетчатки.

Нами использован более широкий комплекс методов для оценки функции фоторецепторов, чем в ранее опубликованных работах, который включал, кроме стандартных фотопических ЭРГ, также низкочастотные РЭРГ, источником которых являются колбочковые фоторецепторы. Результаты подтверждают первичное нарушение активности колбочек при ГА, которое, по-видимому, непосредственно связано с ослаблением их поддержки от РПЭ. Наши новые данные также расширяют существующие представления описанием реакции нейроглии сетчатки. Показано ослабление функционального взаимодействия клеток Мюллера с колбочковыми биполярными клетками.

Наблюдаемое нами статистически значимое удлинение пиковой латентности а- и б-волн колбочковой ЭРГ

согласуется с данными других авторов. Отметим, что в глазах с друзьями ранее описывалось более короткое время кульминации волн ЭРГ, чем при других клинических проявлениях ВМД и даже в контроле [19], связанное с тем, что при наличии друз специфические изменения фоторецепторов, нарушающие фототрансдукцию, могут приводить к ускорению синаптической передачи от фоторецепторов в биполяры. Можно предположить, что отмеченное нами удлинение времени кульминации волн колбочковой ЭРГ является одним из биомаркеров наличия или риска развития ГА. Задержка латентности может иметь также прогностическую значимость при динамическом наблюдении пациентов с друзьями. Необходимо отметить, что при анализе индивидуальных данных мы отмечали более значительное снижение амплитуды стандартных фотопических ЭРГ и низкочастотной РЭРГ при ГА, вовлекающей фовеа, чем при сохранной фовеа. Однако с учетом недостаточной однородности группы для таких сравнений требуется исследование большой когорты для количественной оценки изменений колбочковой функции.

**Мультифокальная ЭРГ.** Поскольку расположение участков поражений ГА в макуле или фовеа может определять сохранность зрительных функций, для мониторинга зрения у пациентов важно знать топологию функциональных нарушений. На микропериметрии нарушение зрительных функций обнаруживали даже у пациентов с сохранной МКОЗ [20, 21], и было показано, что потеря чувствительности сетчатки с течением времени распространяется на соседние с ГА области. Данные гистологических исследований и стандартной автоматической периметрии также подтверждают, что ранняя потеря палочек происходит даже в местах, удаленных от зон ГА [8, 22]. Сопоставление результатов микропериметрии и АФ показывают, что области гиперфлуоресценции, соседние с поражением ГА, имеют значительно более низкую световую чувствительность, чем зоны нормальной АФ [23].

Объективным методом топографической оценки сохранности функции центральной сетчатки является мфЭРГ. Одно из самых ранних применений мфЭРГ при ВМД продемонстрировало, что метод может быть полезен для раннего обнаружения дефектов зрения у пациентов с этим заболеванием [24]. При ГА основной аномалией сетчатки является потеря фоторецепторов, видимая на спектральной ОКТ [9, 25], и по данным ОКТ магнитуа мфЭРГ коррелирует с деградацией фоторецепторов [26].

В нашей работе показано существенное снижение плотности пика Р1 мфЭРГ в первом гексагоне (фовеа) при небольших отличиях от нормы Р1 в кольцах R2-R5 (табл. 5).

С другой стороны, нами отмечено удлинение пиковой латентности Р1 по кольцам R1-R3, т. е. и в фовеа, и в парафовеальной зоне, а также по кольцам R4-R5 (табл. 6).

В недавнем исследовании на большой группе пациентов с такими проявлениями ВМД, как ГА, хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) и отслойка пигментного эпителия (ОПЭ), сопоставляли данные стан-

**Таблица 4.** Амплитуды РЭРГ (А) и глиальные индексы (Кг) (M ± SD)  
**Table 4.** Flicker ERG amplitudes (A) and glial indices (GI) (M ± SD)

РЭРГ, Гц Flicker ERG, Hz	Показатели Parameters	Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
8,3	A	95,9 ± 3,8	68,92 ± 21,60	71,87
	Кг GI	1,00 ± 0,09	0,93 ± 0,14	93,10
10	A	96,5 ± 4,2	68,68 ± 20,30	71,17
	Кг GI	1,00 ± 0,13	0,93 ± 0,11	92,62
12	A	83,0 ± 6,4	69,51 ± 21,26	83,74
	Кг GI	0,96 ± 0,15	0,92 ± 0,15	96,19
24	A	70,2 ± 5,3	65,2 ± 14,0	92,8
	Кг GI	1,20 ± 0,18	0,99 ± 0,28*	82,5

**Примечание.** Вероятность различий относительно нормальных значений: \* — p < 0,05.  
**Note.** Probability of differences relative to normal values: \* — p < 0.05.

**Таблица 5.** Плотность пика Р1 мфЭРГ (нВ/град<sup>2</sup>) по кольцам (R1-R5)  
**Table 5.** The density of the mfERG P1 peak (nV/deg<sup>2</sup>) on the rings (R1-R5)

Плотность Density	R1	R2	R3	R4	R5
Норма Norm	110,5 ± 9,4	36,8 ± 4,4	27,5 ± 4,3	14,80 ± 1,12	12,3 ± 0,9
Пациенты Patients	72,48 ± 17,32*	35,03 ± 14,25	21,08 ± 5,23*	14,28 ± 3,07	11,69 ± 3,54
% от нормы % of norm	65,59	95,19	76,65	96,49	95,04

**Примечание.** Вероятность различий относительно нормальных значений: \* — p < 0,05.  
**Note.** Probability of differences relative to normal values: \* — p < 0.05.

дартных ЭРГ и мфЭРГ, ЭОГ, АФ и ОКТ [19]. ЭРГ-ответы были снижены у всех пациентов с ВМД, причем особенно значительно — при ГА. В этой работе, в отличие от нашего исследования, аномальная магнитуда Р1 мфЭРГ была выявлена не только в центральном гексагоне, но и парацентральном, и периферических кольцах. По данным литературы, имеется очень высокая положительная корреляция между амплитудой мфЭРГ при ВМД и остротой зрения при отсутствии статистически значимой корреляции между остротой зрения пациентов и размером ХНВ, ОПЭ и ГА [19, 27, 28], т. е. размер поражения не отражает его влияния на функцию сетчатки. В двухлетнем исследовании 30 пациентов с сухой ВМД при сравнении результатов ОКТ, зрительных вызванных потенциалов на реверсирующий паттерн, паттерн ЭРГ и мфЭРГ [29] показана информативность результатов ОКТ, но мфЭРГ наиболее эффективно определяла прогрессирование заболевания. В нашей работе статистически значимое снижение плотности Р1 мфЭРГ наблюдалось только для центрального гексагона. С учетом данных литературы это позволяет предположить, что при сухой ВМД избирательное угнетение мфЭРГ в фовеа может служить биомаркером первичной ГА, а распространение аномалии Р1 на соседние кольца будет свидетельствовать о риске прогрессирования заболевания.

*Электроокулография.* Метод ЭОГ — не специфичный тест для ВМД, но мы выполнили это исследование, учитывая противоречивость данных литературы [30]. Результаты показали резкое снижение темнового спада и более умеренное — светового подъема у больных с первичной ГА, что явилось причиной возрастания коэффициента Ардена в 93,3% случаев (табл. 7). В двух глазах параметры ЭОГ не отличались от возрастной нормы. ЭОГ предоставляет дополнительную информацию о функции РПЭ, но недостатком метода считается высокая меж- и внутрииндивидуальная изменчивость результатов [29].

М. Kader [19] обнаружил нормальные значения светового подъема и темновых впадин и отношение Ардена у больных с ГА, ХНВ и ОПЭ при нормальных значениях ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ и предположил, что ЭОГ может долго сохраняться при сухой форме ВМД с друзами, несмотря на уже широко распространенные структурные аномалии РПЭ. Другие авторы также не обнаружили значимых отличий ЭОГ от нормы ЭОГ в глазах с друзами [30, 31]. Однако в нескольких работах [32–34] описано уменьшение темновой впадины в глазах с друзами, а в глазах с ГА наблюдали самое большое среди всех пациентов снижение темновой впадины, которое ассоциировалось с угнетением ганцфельд-ЭРГ и мфЭРГ. Уменьшение величины темнового спада может быть причиной возрастания коэффициента Ардена, рассчитываемого как отношение светового подъема к темновому спаду.

Мы полагаем, что изменения темнового спада и отношения Ардена, наблюдаемого в нашей работе, так же как и избирательное снижение мфЭРГ в центральном гексагоне, являются характерными признаками первичной ГА.

**Таблица 6.** Латентность Р1-компонента мфЭРГ (мс) по кольцам (R1-R5)  
**Table 6.** The latency of the mfERG P1 peak (mc) on the rings (R1-R5)

Кольца Rings	Норма Norm	Пациенты Patients	% от нормы % of norm
R1	35,9 [34,5; 37,0]	48,45 [46,35; 50,0]**	134,96
R2	32,5 [31,9; 33,8]	47,10 [44,35; 48,80]**	144,92
R3	30,7 [30,1; 32,0]	45,10 [42,20; 47,10]**	146,90
R4	32,7 [32,1; 34,0]	45,10 [44,10; 47,10]**	137,92
R5	32,3 [32,0; 35,0]	46,10 [45,10; 48,00]**	142,72

**Примечание.** Вероятность различий относительно нормальных значений: \*\* —  $p < 0,01$ .  
**Note.** Probability of differences relative to normal values: \*\* —  $p < 0.01$ .

**Таблица 7.** Результаты электроокулографии (M ± SD)  
**Table 7.** Results of electrooculography (M ± SD)

Группы Groups	Темновой спад Dark Trough	Световой подъем Light Peak	Коэффициент Ардена Arden ratio (LP/DT)
Норма Norm	410 ± 45 мкВ	820 ± 50 мкВ	2,2 ± 0,3
Пациенты Patients	200 ± 70** мкВ	480 ± 92* мкВ	2,47 ± 0,60
% от нормы % of norm	48,8	58,5	116,8

**Примечание.** Вероятность различий относительно нормальных значений: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$ .

**Note.** Probability of differences relative to normal values: \* —  $p < 0.05$ ; \*\* —  $p < 0.01$ .

Можно предположить также, что снижение темнового подъема (без или с возрастанием коэффициента Ардена) отражает специфические нарушения базальной мембраны РПЭ и ГА.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При неэкссудативной ВМД угнетение низкочастотной РЭРГ и фотопической ЭРГ (при сохранной b-волне) характерно для первичной ГА. Удлинение времени кульминации b-волны колбочковой ЭРГ может являться биомаркером наличия или риска развития ГА. Угнетение Р1 мфЭРГ при ГА сначала выявляется только в центральном гексагоне, поэтому снижение мфЭРГ в парацентральном и периферических кольцах следует рассматривать в качестве критериев риска прогрессирования изменений на глазном дне. По данным ЭОГ, у больных с первичной ГА снижается темновая впадина, что является причиной аномального роста отношения Ардена и что, по нашему мнению, может быть маркером ранних нарушений биоэлектрических свойств базальной мембраны РПЭ.

## Литература/References

1. Wong W.L., Su X., Li X., et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014; 2 (2): 106–116. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. Rein D.B., Wittenborn J.S., Zhang X., et al. Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch. Ophthalmol.* 2009; 127: 533–40. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.58
3. Gehrs K.M., Anderson D.H., Johnson L.V., et al. Age-related macular degeneration — emerging pathogenetic and therapeutic concepts. *Ann. Med.* 2006; 38: 450–71. doi: 10.1080/07853890600946724
4. Hamann S. Molecular mechanisms of water transport in the eye. *Int. Rev. Cytol.* 2002; 215: 395–431. doi: 10.1016/s0074-7696(02)15016-9
5. Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function. *Physiol Rev.* 2005; 85: 845–81. doi: 10.1152/physrev.00021.2004
6. Bhutto I., Luty G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane / choriocapillaris complex. *Mol. Aspects Med.* 2012; 33 (4): 295–317. doi: 10.1016/j.mam.2012.04.005

7. Sarks J.P., Sarks S.H., Killingsworth M.C. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. 1988; 2 (Pt.5): 552–77. doi: 10.1038/eye.1988.106
8. Curcio C.A. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy. *Eye (Lond)*. 2001; 15: 376–83. doi: 10.1038/eye.2001.140
9. Sunness J.S. Geographic atrophy in Age Related Macular Degeneration (Berger J.W., Fine S.L., Maguire M.G., eds.). St. Louis: Mosby, 1999; 155.
10. Bonilha V.L. Age and disease-related structural changes in the retinal pigment epithelium. *Clin. Ophthalmol*. 2008; 2: 413–24. doi: 10.2147/oph.s2151
11. Snodderly D.M., Sandstrom M.M., Leung I., et al. Retinal pigment epithelial cell distribution in central retina of rhesus monkeys. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2002; 43: 2815–8.
12. Sada S.R., Chakravarthy U., Birch D.G., et al. Clinical endpoints for the study of geographic atrophy secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2016 October; 36 (10): 1806–22. doi:10.1097/IAE.0000000000001283
13. McCulloch D.L., Marmor M.F., Brigell M.G., et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc. Ophthalmol*. 2015; 130 (1): 1–12. doi: 10.1007/s10633-014-9473-7
14. Зуева М.В., Нероев В.В., Цапенко И.В., и др. Топографическая диагностика нарушений ретиальной функции при релатогенной отслойке сетчатки методом ритмической ЭРГ широкого спектра частот. *Российский офтальмологический журнал*. 2009; 1 (2): 18–23. [Zueva M.V., Nerov V.V., Tsapenko I.V., et al. Topographic diagnosis of retinal dysfunction in case of rhegmatogenous retinal detachment by the rhythmic ERG method of a wide range of frequencies. *Russian ophthalmological journal*. 2009; 1 (2): 18–23 (in Russian)].
15. Зуева М.В., Цапенко И.В. Клетки Мюллера: спектр и профиль глioneйрональных взаимодействий в сетчатке. *Российский физиологический журнал им. Сеченова*. 2004; 90 (8): 435–6. [Zueva M.V., Tsapenko I.V. Muller cells: spectrum and profile of glio-neuronal interactions in the retina. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. Sechenova*. 2004; 90 (8): 435–6 (in Russian)].
16. Hood D.C., Bach M., Brigell M., et al. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc. Ophthalmol*. 2012; 124 (1): 1–13. doi: 10.1007/s10633-011-9296-8
17. Constable P.A., Bach M., Frishman L.J., et al. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc. Ophthalmol*. 2017; 134, 1–9 (2017). doi: 10.1007/s10633-017-9573-2
18. Ronan Sh., Nusinowitz S., Swaroop A., et al. Senile panretinal cone dysfunction in age-related macular degeneration (AMD): a report of 52 AMD patients compared to age-matched controls. *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 2006; 104: 232–40.
19. Kader M.A. Electrophysiological study of age related macular degeneration. *New Front. Ophthalmol*. 2017; 3 (1): 1–6. doi: 10.15761/NFO.1000156
20. Parisi V., Perillo L., Tedeschi M., et al. Macular function in eyes with early age-related macular degeneration with or without contralateral late age-related macular degeneration. *Retina*. 2007; 27: 879–90. doi: 10.1097/IAE.0b013e318042d6aa
21. Wu Z., Ayton L.N., Guymer R.H., et al. Low-luminance visual acuity and microperimetry in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1612–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.005
22. Owsley C., Jackson G.R., Cideciyan A.V., et al. Psychophysical evidence for rod vulnerability in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2000; 41: 267–73.
23. Schmitz-Valckenberg S., Biltmann S., Dreyhaupt J., et al. Fundus autofluorescence and fundus perimetry in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2004; 45: 4470–6. doi: 10.1167/iovs.03-1311
24. Li J., Tso M.O., Lam T.T. Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol*. 2001; 85: 287–90. doi: 10.1136/bjo.85.3.287
25. Nunes R.P., Gregori G., Yehoshua Z., et al. Predicting the progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration with SD-OCT en face imaging of the outer retina. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina*. 2013; 44: 344–59. doi: 10.3928/23258160-20130715-06
26. Wu Z., Ayton L.N., Guymer R.H., et al. Relationship between the second reflective band on optical coherence tomography and multifocal electroretinography in age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54: 2800–6. doi:10.1167/iovs.13-11613
27. Jurklics B., Weismann M., Hüsing J., et al. Monitoring retinal function in neovascular maculopathy using multifocal electroretinography early and long term correlation with clinical findings. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2002; 240: 244–64. doi:10.1007/s00417-002-0439-1
28. Park J.Y., Kim S.H., Park T.K., et al. Multifocal electroretinogram findings after intravitreal Bevacizumab injection in choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Korean J. Ophthalmol*. 2011; 25 (3): 161–5. doi: 10.3341/kjo.2011.25.3.161
29. González-García E., Vilela C., Navea A., et al. Electrophysiological and clinical tests in dry age-related macular degeneration follow-up: differences between mfERG and OCT. *Doc. Ophthalmol*. 2016; 133 (1): 31–9. doi: 10.1007/s10633-016-9545-y
30. Alanko H.I. Clinical electro-oculography. *Acta Ophthalmol. Suppl*. 1984; 161: 139–48.
31. Röver J., Bach M. C-wave versus electrooculogram in diseases of the retinal pigment epithelium. *Doc. Ophthalmol*. 1987; 65: 385–91.
32. Gupta L.Y., Marmor M.F. Sequential recording of photic and non-photoc electrooculogram responses in patients with extensive extra-macular drusen. *Doc. Ophthalmol*. 1994; 88: 49–55.
33. Friedman E. A hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol*. 1997; 124: 677–82.
34. Walter P., Widder R.A., Lüke C., et al. Electrophysiological abnormalities in age-related macular degeneration. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 1999; 237: 962–8.

**Вклад авторов в работу:** Н.В. Нероева — дизайн исследований, творческий вклад; М.В. Зуева — написание статьи, анализ литературы и результатов электрофизиологических исследований, редактирование; В.В. Нероев — руководитель проекта; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, статистическая обработка и анализ полученных результатов; М.В. Рябина — проведение клинических исследований; О.А. Лосанова — анализ и обработка полученных результатов, участие во всех исследованиях; Л.А. Катаргина — анализ и координация исследований.

**Authors' contribution:** N.V. Neroeva — research design, creative contribution; M.V. Zueva — writing the article, analysis of the literature and results of electrophysiological studies, editing; V.V. Nerov — project manager; I.V. Tsapenko — electrophysiological studies, analysis and statistical processing of the results; M.V. Ryabina — clinical examinations; O.A. Losanova — analysis and processing of the results, participation in all examinations; L.A. Katargina — analysis and coordination of the study.

Поступила: 20.01.2021. Переработана: 02.02.2021. Принята к печати: 04.02.2021

Originally received: 20.01.2021. Final revision: 02.02.2021. Accepted: 04.02.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Наталья Владимировна Нероева** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог  
отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Марина Владимировна Зуева** — д-р биол. наук, профессор, начальник  
отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова

**Владимир Владимирович Нероев** — академик РАН, д-р мед. наук,  
профессор, начальник отдела патологии сетчатки и зрительного  
нерва, директор

**Ирина Владимировна Цапенко** — канд. биол. наук, старший научный  
сотрудник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Крав-  
кова

**Марина Владимировна Рябина** — канд. мед. наук, научный сотрудник  
отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Оксана Арсеновна Лосанова** — аспирант отдела патологии сетчатки  
и зрительного нерва

**Людмила Анатольевна Катаргина** — д-р мед. наук, профессор, за-  
меститель директора по научной работе

**Для контактов:** Марина Владимировна Зуева,  
visionlab@yandex.ru

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

**Natalia V. Neroeva** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department  
of retinal and optic nerve pathology

**Marina V. Zueva** — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the department of  
clinical physiology of vision S.V. Kravkov

**Vladimir V. Neroev** — Academician of the RAS, Dr. of Med. Sci., professor,  
head of the department of pathology of the retina and optic nerve, director

**Irina V. Tsapenko** — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, department of  
clinical physiology of vision S.V. Kravkov

**Marina V. Ryabina** — Cand. of Med. Sci., researcher, department of  
pathology of the retina and optic nerve

**Oksana A. Losanova** — PhD student, department of pathology of the  
retina and optic nerve

**Lyudmila A. Katargina** — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director

**Contact information:** Marina V. Zueva,  
visionlab@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-40-45>

# Диагностическая оценка ангиоархитектоники меланомы хориоидеи

И.Е. Панова<sup>1</sup>, Е.В. Самкович<sup>1</sup> ✉, П.А. Нечипоренко<sup>2</sup>, Н.Н. Григорьева<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ НМИЦ «МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал, ул. Ярослава Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, ул. Льва Толстого, д. 6–8, Санкт-Петербург, 197022, Россия

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1», ул. Сикейроса, д. 10, Санкт-Петербург, 194354, Россия

<sup>4</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а, Санкт-Петербург, 199106, Россия

**Цель работы** — изучение ангиоархитектоники меланомы хориоидеи (МХ) с различными биометрическими характеристиками на основе сопоставления результатов ангиографии с индоцианином зеленым (ИАГ) и ОКТ-ангиографии (ОКТА). **Материал и методы.** ИАГ и ОКТА выполнены у 45 пациентов (45 глаз) с МХ (20 мужчин, 25 женщин, средний возраст —  $57,36 \pm 15,11$  года). Информативность методов и характер ангиоархитектоники изучены при различной элевации опухоли: до 3 мм (малые МХ) и в диапазоне 3,1–5,0 мм (средние МХ). **Результаты.** Установлена высокая диагностическая значимость ИАГ и ОКТА в диагностике сосудистой сети МХ (89 и 71 % соответственно). При малых МХ диагностическая информативность обоих методов сопоставима, а при средних МХ более информативна ИАГ. Сосудистая сеть малых МХ характеризуется преобладанием I типа (59 %), средних — II типа ангиоархитектоники (81 %), сопоставимость паттернов при ИАГ и ОКТА отмечена у 93,8 % пациентов. Определена средняя глубина идентификации сосудов при проведении ОКТА: при МХ высотой до 1,9 мм — в диапазоне 186 мкм, от 2 до 3 мм — 220 мкм, 3 мм и более — 255 мкм. **Заключение.** Применение контрастной и бесконтрастной ангиографии для оценки сосудистой сети МХ характеризуется высокой информативностью и позволяет определять тип ангиоархитектоники. Применение ОКТА более информативно для опухолей с элевацией до 3 мм. Для повышения точности и результативности ОКТА-идентификацию новообразованных сосудов следует проводить с учетом установленных параметров.

**Ключевые слова:** меланома хориоидеи; оптическая когерентная томография — ангиография; ангиография с индоцианином зеленым; сосудистая сеть меланомы хориоидеи; ангиогенез меланомы хориоидеи; офтальмоонкология

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Панова И.Е., Самкович Е.В., Нечипоренко П.А., Григорьева Н.Н. Диагностическая оценка ангиоархитектоники меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 40-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-40-45>



# A diagnostic assessment of angioarchitectonics of choroidal melanoma

Irina E. Panova<sup>1</sup>, Elena V. Samkovich<sup>1</sup> ✉, Pavel A. Nechiporenko<sup>2</sup>, Nyurguyana N. Grigoryeva<sup>3, 4</sup>

<sup>1</sup> St. Petersburg branch of the Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 21, Yaroslava Gasheka St., St. Petersburg, 192283, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6-8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

<sup>3</sup> St. Petersburg consultative diagnostic center #1, 10, Siqueiros St., St. Petersburg, 194354, Russia

<sup>4</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, department of otorhinolaryngology and ophthalmology, 8a, line 21 of Vasil'evsky ostrov, Saint-Petersburg, 199106, Russia  
e.samkovich@mail.ru

**Purpose:** to study angioarchitectonics of choroidal melanoma with varied biometric characteristics by comparing the results of indocyanine green angiography (IAG) and OCT angiography (OCTA). **Material and methods.** Angiography with indocyanine green and OCT angiography was performed in 45 choroidal melanoma patients (45 eyes, 20 men, 25 women, mean age  $57.36 \pm 15.11$  years) to see the features of angioarchitectonics for various tumor elevations: up to 3 mm (small choroidal melanomas) and within the 3.1– 5.0 mm range (medium choroidal melanomas) and assess the informative value of the techniques. **Results.** We established a high diagnostic value of angiography with indocyanine green and OCT angiography in the diagnosis of vasculature of choroidal melanoma (89% and 71 %, respectively), an acceptable significance in small choroidal melanomas, and a higher informative value of angiography with indocyanine green in medium choroidal melanomas. The vasculature of small choroidal melanomas is characterized by type 1 angioarchitectonics predominance (59 %), while that of medium-sized melanomas corresponds to type 2 angioarchitectonics (81 %). The pattern match in angiography with indocyanine green and OCT angiography took place in 93.8 % of patients. The average depth of vessel identification during OCT angiography was determined to stay within the range of 186  $\mu$ m for choroidal melanomas of up to 1.9 mm high, 220  $\mu$ m for melanomas between 2 and 3 mm high, and 255  $\mu$ m for melanomas higher than 3 mm. **Conclusions.** The use of contrast and non-contrast angiography in assessing the vasculature of choroidal melanoma is highly informative and useful for the assessment of the type of angioarchitectonics. The use of OCT angiography is more informative for tumors with an elevation of up to 3 mm. In order to increase the accuracy and effectiveness of OCTA, the identification of newly formed vessels should be carried out with regard to the parameters established.

**Keywords:** choroidal melanoma; optical coherence tomography angiography; indocyanine green angiography; vasculature of choroidal melanoma; angiogenesis of choroidal melanoma; ophthalmic oncology

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Panova I.E., Samkovich E.V., Nechiporenko P.A., Grigoryeva N.N. A diagnostic assessment of angioarchitectonics of choroidal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 40-5 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-40-45>

Меланома хориоидеи (МХ) является одной из самых злокачественных опухолей органа зрения, характеризуется возможностью развития метастазов и летального исхода в различные сроки от начала лечения [1–6]. Не вызывает сомнения, что ранняя диагностика опухоли, как и своевременное начало лечения определяют витальный прогноз.

Развитие данной опухоли в глазу происходит стадийно, в процессе роста в ней формируется неоваскулярная сеть, что, наряду с пролиферацией злокачественных клеток, определяет ее метастатический потенциал [6, 7]. Опухолевый ангиогенез развивается за счет миграции клеток эндотелия, образования анастомозов с близлежащими кровеносными сосудами и инициации кровотока по вновь сформированному капилляру [8, 9]. Кроме того, для МХ существует альтернативный аваскулярный механизм развития сосудов без участия эндотелиальных клеток и молекулярных факторов ангиогенеза — васкулогенной мимикрии, идентификация которой возможна на основе применения PAS-реакции [10–16]. Патоморфологические исследования ангиоархитектоники МХ позволили R. Folberg и соавт. [14] установить две основные группы опухолей: МХ, которые содержат параллельные, параллельные с пересечением, изолированные прямые сосудистые каналы и «немые» аваску-

лярные зоны и опухоли, которые включают сети, петли, арки с ветвлениями или арки без ветвления. Выделение двух типов ангиоархитектоники важно с точки зрения установленного факта о возможности участия сосудистых структур в виде петель, арок и сетей в генерализации процесса [12–16].

Идентификация сосудистых структур в МХ с помощью различных инструментальных методов (ангиографии с контрастом, ультразвуковой доплерографии, оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА)) является одним из важных этапов диагностики. Оценка ангиоархитектоники МХ *in vivo* возможна на основе ангиографии с индоцианином зеленым (ИАГ) и ОКТА, перспективность применения последней определяется неинвазивностью и доступностью данной методики. ОКТА, в основе которой лежит алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (split-spectrum amplitude decorrelation angiography — SSADA), дает возможность без введения красителя получать изображения микрососудистой сети с высоким разрешением, а также неинвазивно определять форму, калибр, структуру и локализацию новообразованных сосудов [17–23]. Значительное количество работ в офтальмоонкологии посвящено применению ОКТА для дифференциальной диагностики внутриглазных новообразований,

невусов и начальных меланом, а также для оценки постлучевых изменений заднего отдела глаза [24–28].

Ограничения применения данных методов, сложности интерпретации полученных результатов, отсутствие исследований ангиоархитектоники МХ при ее различных биометрических характеристиках послужили основанием для проведения данного исследования.

**ЦЕЛЬ** работы — изучение ангиоархитектоники МХ с различными биометрическими характеристиками на основе сопоставления результатов ИАГ и ОКТА.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Инструментальное исследование с применением ИАГ и ОКТА выполнено в 2017–2021 гг. у 45 пациентов (45 глаз), в том числе 20 мужчин и 25 женщин, в возрасте 21–82 лет (в среднем  $57,36 \pm 15,11$  года). Все пациенты подписывали информированное согласие на диагностическое вмешательство.

Исходная проминенция МХ варьировала от 0,6 до 5 мм, диаметр основания опухоли — от 4,1 до 10,2 мм. По степени пигментации превалировала умеренная (53,3 %) и слабая (37,8 %) степень выраженности, густопигментированные МХ определялись у 4 (8,9 %) из 45 больных. В соответствии с общепринятой градацией онкологического заболевания по системе TNM, предложенной AJCC (TNM 8<sup>th</sup> edition, 2017) [29], распределение пациентов было следующим: T<sub>1</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> — 25 пациентов, T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> — 15 пациентов, T<sub>3</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> — 5 пациентов.

С учетом метрических характеристик, согласно классификации J. Shields [30], больные были разделены на 2 группы. I группу («малые» МХ) составили больные с проминенцией опухоли от 0,6 до 3,0 мм (n = 29), II группу («средние» МХ) — от 3,1 до 5 мм (n = 16).

Диагностика МХ основывалась на жалобах, данных анамнеза и клинико-инструментального обследования.

Стандартное офтальмологическое обследование включало визометрию, авторефрактометрию, тонометрию, биомикроофтальмоскопию, ультразвуковое исследование. ИАГ выполнена 45 пациентам на ретинальном ангиографе-2 (HRA-2 — Heidelberg Retina Angiograph-2 + OCT). В качестве контраста использовался индоцианин зеленый — пульсион 25 мг (Indocyanine green — Pulsion, BAG Health Care, GmbH, Германия, регистрационный номер ЛП-001963 от 28.12.2012). При обследовании обязательным было использование видеорежима и выполнение снимков начиная с ранней фазы (до 30 с), затем через каждую минуту до окончания средней фазы, затем на 10, 15, 20, 30-й минутах исследования. По данным ИАГ, оценивали наличие или отсутствие («немые» зоны) патологических сосудистых паттернов в проекции опухоли, их локализацию и тип: прямые, параллельные сосуды (в том числе с анастомозами), сосуды в форме арок, петель и сетей.

ОКТА выполнена 45 пациентам с помощью оптического когерентного томографа RTVue XR Avanti (Optovue, Inc., Fremont, CA, США) с применением алгоритма split-spectrum amplitude decorrelation angiography (SSADA) в режиме Angio Retina, размер зоны сканирования составлял 6 × 6 мм. В ручном режиме оценивалась глубина, на которой максимально отчетливо визуализировалась патологическая сосудистая сеть опухоли. Оценка

результатов ангиографии осуществлялась тремя независимыми экспертами.

**Статистический анализ** проводился в пакетах программ Microsoft Excel 2010 и IBM SPSS Statistics 21. Для проверки распределения количественных данных на нормальность использовали тест Шапиро — Уилка. Результаты описательной статистики представлены в виде  $M \pm \sigma$ , где M — среднее значение, а  $\sigma$  — стандартное отклонение для параметрических данных, а также в виде медианы, 25-го и 75-го квантилей для непараметрических данных. Для выявления значимости различий по качественному признаку использован критерий  $\chi^2$  или точный критерий Фишера (в случае малого числа наблюдений). Для сравнения значений нормально распределенных количественных признаков использовали t-критерий Стьюдента или критерий Манна — Уитни в случае распределения, отличного от нормального. Сравнения 3 групп проводились с помощью непараметрического критерия Краскела — Уоллиса. При множественных сравнениях применялась поправка Бонферрони.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью данного исследования являлась последовательность применения инструментальных методик для оценки ангиоархитектоники МХ. Вначале всем пациентам проводили ИАГ, после детальной оценки полученных снимков с применением видеорежима выполняли ОКТА, интервал между исследованиями составлял 1–2 дня. Это позволяло определить зону поиска новообразованных сосудов в опухоли и более корректно трактовать полученные результаты.

Результаты сравнительного анализа частоты идентификации сосудистой сети МХ малых и средних размеров при проведении ОКТА и ИАГ представлены в таблице 1.

Из результатов, представленных в таблице 1, следует, что сосудистая сеть в МХ малых и средних размеров идентифицирована у 88,9 % больных при проведении ангиографии с контрастом и у 71,1 % пациентов при ОКТА. Сравнительный анализ частоты выявления патологической сосудистой сети при проведении инвазивной и неинвазивной ангиографии при МХ с различными биометрическими характеристиками показал более высокую значимость ИАГ при средних МХ и практически сопоставимую, не имеющую статистических различий ( $p > 0,05$ ), значимость обоих методов при малых МХ.

Высокая информативность ИАГ в выявлении сосудистой сети в опухоли, показанная в нашей работе, находится в полном соответствии с результатами других авторов, что позволяет считать его золотым стандартом в прижизненном (*in vivo*) выявлении патологической сосудистой сети в МХ [31–34]. В данном исследовании патологическая сосудистая сеть не определялась у 5 пациентов с малыми МХ, что,

**Таблица 1.** Сравнительный анализ частоты идентификации патологической сосудистой сети малых и средних МХ при проведении ИАГ и ОКТА

**Table 1.** Comparative analysis of the frequency of identification of the pathological vascular network of small and medium choroidal melanomas (CM) during indocyanine green (ICG) angiography and OCT — angiography (OCTA)

Диагностические методы Diagnostic methods	МХ малые CM small n = 29	МХ средние CM medium n = 16	p-value	Всего Total n = 45
ИАГ ICG	24 (83 %)	16 (100 %)	p = 0,079*	40 (88,9 %)
ОКТА OCTA	23 (79 %)	9 (56 %)	p > 0,05	32 (71,1 %)

**Примечание.** \* — различие между малыми и средними МХ достоверно.

**Note.** \* — difference between small and medium CM is significant.

возможно, обусловлено небольшими размерами новообразования, а также выраженной пигментацией опухоли. Это подтверждается другими исследованиями, указывающими на ограничения информативности методики, связанные со степенью пигментации новообразования [33, 34].

Важным этапом в нашей работе являлся анализ сопоставимости определяемых типов сосудистых паттернов в оценке ангиоархитектоники МХ при использовании ОКТА и ИАГ. Установлено, что сосудистый рисунок совпадал у 30 (93,8 %) из 32 пациентов, у двух пациентов со средними размерами опухоли ОКТА оказалась неинформативной, вероятно, за счет трансудативного компонента над опухолью.

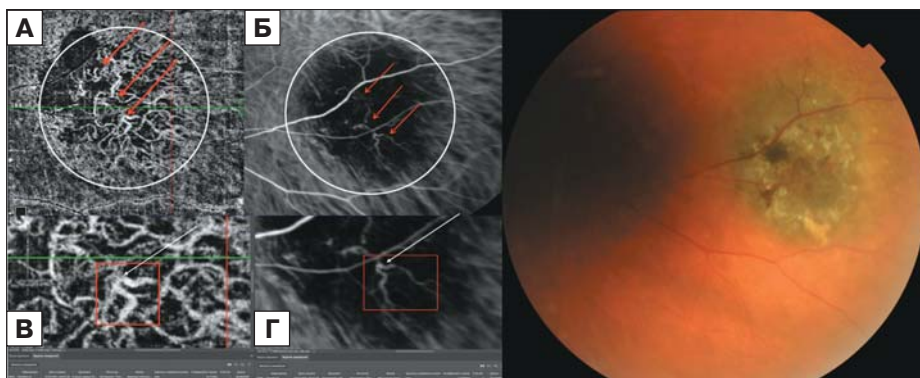
Представленные клинические примеры наглядно отражают сопоставимость полученных изображений. Так, на рисунке 1 при МХ с элевацией 0,6 мм определяется развитый сосудистый паттерн в виде сетей, при этом ОКТА демонстрирует более выраженную сосудистую сеть в опухоли, чем ИАГ.

Использование двух вариантов ангиографического исследования позволяет выявить патологические сосуды в форме арок с ветвлениями и демонстрирует полную сопоставимость полученных изображений при МХ высотой 2,1 мм (рис. 2).

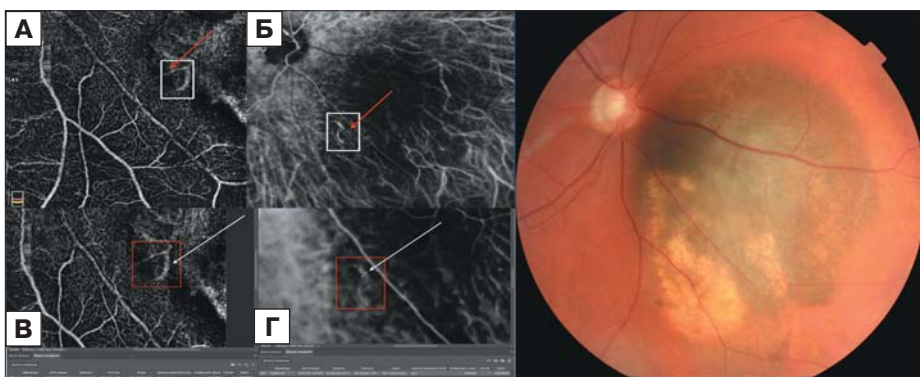
Однако при высоте МХ более 3 мм информативность ОКТА значительно ниже: результат двух исследований, представленный на рисунке 3, наглядно демонстрирует отсутствие возможности выявления сосудов в опухоли при ее высоте 4,5 мм.

Можно констатировать, что ОКТА является информативным методом идентификации и оценки сосудистой сети МХ малых размеров. Данный метод исследования дает возможность четко визуализировать структуру, форму, плотность сосудистой сети, а также детально оценить данные о конкретном слое и глубине сканирования. Неинвазивность и высокая информативность ОКТА позволяют считать ее альтернативой контрастным методам диагностики сосудистой сети опухоли.

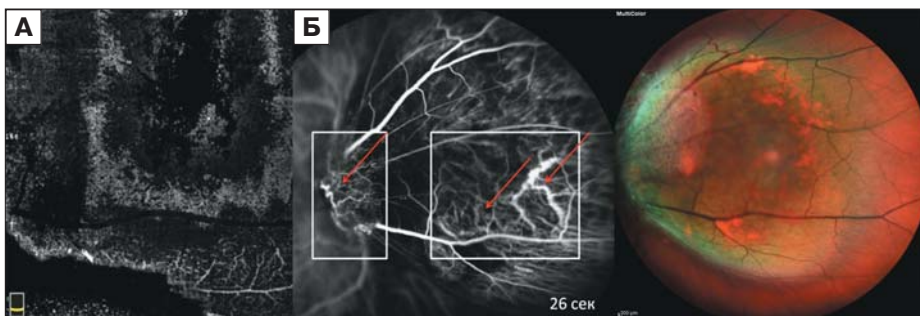
С учетом результатов, демонстрирующих сопоставимость изображений сосудистой сети МХ, полученных при выполнении контрастной ангиографии и ОКТА, далее нами была исследована частота выявления двух основных типов ангиоархитектоники МХ. Данный анализ проведен при различных размерах опухоли, и за основу взят метод ИАГ, как золотой стандарт в изучении процессов в хориоиде (табл. 2).



**Рис. 1.** Меланома хориоидеи. Размер опухоли 0,8 × 6,7 мм. Полное соответствие определяемых сосудистых структур, идентифицированных по ИАГ и ОКТА. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Патологические паттерны в виде «сетей» выделены стрелками. А, В — ОКТА. Б, Г — ИАГ



**Рис. 2.** Меланома хориоидеи. Размер опухоли 2,1 × 7,2 мм. Полное соответствие определяемых сосудистых структур, идентифицированных по ИАГ и ОКТА. Область поиска сосудов обозначена рамкой. Патологические паттерны в виде «арки с ветвлением» выделены стрелками. А, В — ОКТА. Б, Г — ИАГ



**Рис. 3.** Меланома хориоидеи. Размер опухоли 4,5 × 10,3 мм. Отсутствие визуализации сосудистого рисунка по данным ОКТА. Наличие патологических сосудистых паттернов в виде «сетей» по данным ИАГ (выделены стрелками). Область поиска сосудов обозначена рамкой. А — ОКТА. Б — ИАГ

**Таблица 2.** Частота типов ангиографических паттернов МХ малых и средних размеров при проведении ИАГ  
**Table 2.** Frequency of types of angiographic patterns of small and medium-sized choroidal melanoma during indocyanine green angiography

Типы паттернов Types of patterns	МХ малые CM small n = 29	МХ средние CM medium n = 16	p-value
I тип I type	17 (58,6 %)	3 (18,8 %)	p = 0,013*
II тип II type	12 (41,4 %)	13 (81,3 %)	

**Примечание.** \* — различие между малыми и средними МХ достоверно.  
**Note.** \* — difference between small and medium CM is significant.

Как следует из результатов, представленных в таблице 2, при малых МХ достоверно чаще (в 58,6 %) был диагностирован I ангиографический тип, представленный прямыми и параллельными сосудами, а также артериальными «немными» зонами, в то время как при средних МХ достоверно чаще (81,3 %) определялся II тип неоваскуляризации с развитием сосудов в виде арок, петель и сетей.

Данное исследование позволило установить зависимость варианта ангиоархитектоники, определяемого на основе инструментальных диагностических методик, от биометрических характеристик опухоли и констатировать, что по мере роста опухоли происходит развитие ее сосудистой сети. Установленные закономерности находятся в полном соответствии с данными литературы, основанными на патоморфологическом изучении МХ, которые свидетельствуют о том, что только 20,9 % МХ имеют невосподобную ангиоархитектонику и варианты ангиоархитектоники в виде петель, арок и сетей, характерные для опухолей большего размера, отличающихся неблагоприятным витальным прогнозом [14–16].

Практическая значимость полученных данных определяется возможностью выявления сосудистого рисунка в опухоли в ходе проведения ангиографии, что имеет значение не только в дифференциальной диагностике малых меланом и невосов, как показано в ряде исследований, но и в определении возможного прогноза рисков метастазирования [16].

Важной частью данного исследования явилось изучение глубины идентификации новообразованных сосудов в МХ различных размеров, что возможно только на основе применения ОКТА в ручном режиме сканирования (табл. 3).

Результаты, представленные в таблице 3, демонстрируют, что при элевации опухоли до 1,9 мм средняя глубина идентификации сосудистой сети от вершины опухоли составила 186 мкм, при высоте более 2 мм была достоверно ниже и составила 220 мкм, при средних МХ — 255 мкм. Полученные данные определяют зону поиска новообразованных сосудов при проведении ОКТА, что способствует повышению точности и результативности данного метода исследования. Важным моментом является использование ручного режима сканирования при проведении ОКТА и

прицельное исследование сосудов в опухоли на различной глубине с учетом элевации образования. Дальнейшее совершенствование технологии ОКТА, возможно, позволит информативно исследовать сосудистую сеть в МХ с более высокой элевацией [35].

## ВЫВОДЫ

1. Сравнительный анализ частоты идентификации патологической сосудистой сети при ОКТА и ИАГ при малых и средних МХ показал более

высокую значимость метода ангиографии с индоцианином зеленым при средних МХ и сопоставимую значимость обоих методик при малых МХ ( $p > 0,05$ ). Сопоставимость типов сосудистых паттернов в оценке ангиоархитектоники сосудистой сети при ОКТА и ИАГ отмечена у 93,8 % пациентов.

2. Ангиоархитектоника малых МХ характеризуется преобладанием I (невусоподобного) типа, средних — II типа с преобладанием сетей, что отражает развитие сосудистой сети опухоли в процессе ее роста.

3. Установлены достоверные различия в глубине сканирования в ходе проведения ОКТА при МХ с различными биометрическими характеристиками, что целесообразно учитывать в клинической практике.

## Литература/References

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology. Guide for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (In Russian)].
2. Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 13–9. [Brovkina A.F., Panova I.E., Saakyan S.V. Ophthalmooncology: new over the past two decades. Vestnik oftalmologii. 2014; 130 (6): 13–9 (in Russian)].
3. Вазенин А.В., Панова И.Е. Избранные вопросы онкоофтальмологии. Москва: Изд-во РАМН; 2006. [Vazhenin A.V., Panova I.E. Selected questions of oncophthalmology. Moscow: Izd-vo RAMN; 2006 (in Russian)].
4. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Склярлова Н.В., Залетаев Д.В. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (1): 3–9. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Amiryan A.G., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Survival in uveal melanoma: the role of molecular genetic factors. Vestnik oftalmologii. 2016; 132 (1): 3–9 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma201613213-9
5. Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 30–6. [Panova I.E., Vlasova O.S., Gjunter E.I., Samkovich E.V., et al. Clinical and instrumental criteria for the risk of metastasis of choroidal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 30–6 (in Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36
6. Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. Москва: Последнее слово; 2003. [Ziangirova G.G., Likhvantseva V.G. Tumors of the vascular tract of the eye. Moscow: Poslednee slovo; 2003 (in Russian)].
7. Вит В.В. Опухолевая патология органа зрения. Том 1. Одесса: «Астропринт»; 2009. [Vit V.V. Tumor pathology of the organ of vision. Tom 1. Odessa: «Astroprint»; 2009 (in Russian)].

**Таблица 3.** Сравнительная оценка глубины идентификации сосудов малых и средних МХ при проведении ОКТА  
**Table 3.** Comparative assessment of the depth of identification of vessels of small and medium choroidal melanomas during OCT-angiography

Глубина идентификации сосудов в опухоли Depth of vascular identification in a tumor	I группа I group (0,6–1,9 мм) n = 16	II группа II group (2–3 мм) n = 13	III группа III group (3,1–5,0 мм) n = 8	p-value
	Median [25 %; 75 %]	Median [25 %; 75 %]	Median [25 %; 75 %]	
		186 μm [156,5; 198,5]	220 μm [190; 260]	255 μm [221,5; 286,5]

8. Лихтенштейн А.В., Шаном В.С. Опухолевый рост: ткани, клетки, молекулы. Патологическая физиология 1998; 3: 25–44. [Lichtenstein A.V., Shapov V.S. Tumor growth: tissues, cells, molecules. Patologicheskaja fiziologija. 1998; 3: 25–44 (In Russian)].
9. Пальцев М.А., Аничков Н.М. Атлас патологии опухолей человека. Москва: Медицина; 2005. [Pal'tsev M.A., Anichkov N.M. Atlas of pathology of human tumors. Moscow: Meditsina; 2005 (In Russian)].
10. Folberg R., Peer J., Gruman L.M., et al. The morphologic characteristics of tumor blood vessels as a marker of tumor progression in primary human uveal melanoma: a matched case-control study. Human pathology. 1992; 23 (11): 1298–305. [https://doi.org/10.1016/0046-8177\(92\)90299-1](https://doi.org/10.1016/0046-8177(92)90299-1)
11. Folkman J. Tumor angiogenesis. Advances in cancer research. Academic Press. 1974; 331–58. doi: 10.1016/S0065-230(08)60058-5
12. Foss A.E., Alexander R.A., Hungerford J.L., et al. Reassessment of the PAS patterns in uveal melanoma. Br Journ. of Ophthalmol. 1997; 81: 240–246. <https://bjoo.bmj.com/content/81/3/240>
13. Folberg R., Hendrix M.J.C., Maniatis A.J. Vasculogenic mimicry and tumor angiogenesis. The American journal of pathology. 2000; 156 (2): 361–81. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)64739-6](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64739-6)
14. Folberg R., Menaffey M., Gardner L.M., et al. The microcirculation of choroidal and ciliary body melanomas. Eye. 1997; 11: 227–38. <https://doi.org/10.1038/eye.1997.57>
15. Rummelt V., Mehaffey M.G., Campbell R.J., et al. Microcirculation architecture of metastases from primary ciliary body and choroidal melanomas. American journal of ophthalmology. 1998; 126 (2): 303–5. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(98\)00164-0](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00164-0)
16. Maniatis A.J., Folberg R., Hess A., et al. Vascular channel formation by human melanoma cells in vivo and in vitro: vasculogenic mimicry. The American journal of pathology. 1999; 155 (3): 739–52. [https://doi.org/10.1016/S0002-9440\(10\)65173-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)65173-5)
17. Coscas G., Lupidi M., Coscas F., et al. Heidelberg Spectralis Optical Coherence Tomography Angiography: Technical aspects. Dev. Ophthalmol. 2016; 56: 1–5. doi: 10.1159/000442768
18. Jia Y., Bailey S.T., Hwang T.S., McClintic S.M., et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2015; 112 (18): 2395–402. <https://doi.org/10.1073/pnas.1500185112>
19. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Хегатян М.Р. и др. ОКТ-ангиография в диагностике начальной меланомы и невусов хориоидеи. Офтальмология. 2020; 17 (3): 465–72. [Saakjan S.V., Myakoshina E.B., Hegtjan M.R. et al. OCT angiography in the diagnosis of initial melanoma and choroidal nevi. Oftal'mologija. 2020; 17 (3): 465–72 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-465-472>
20. Стоюхина А.С., Будзинская М.В., Стоюхин С.Г. и др. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (1): 104–11. [Stojuhina A.S., Budzinskaja M.V., Stojuhin S.G., et al. Optical coherence tomography-angiography in ophthalmic oncology. Vestnik oftal'mologii. 2019; 135(1): 104–11 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135011104>
21. Hagag A.M., Gao S.S., Jia Y., et al. Optical coherence tomography angiography: technical principles and clinical applications in ophthalmology. Taiwan journal of ophthalmology. 2017; 7 (3): 115. doi:10.4103/tjo.tjo\_31\_17
22. Lumbroso B., Huang D., Jia Y., Fujimoto J.A., Rispoli M. Clinical guide to AngioOCT. Jaypee; 2014.
23. Ghassemi F., Mirshahi R., Fadaka, K., Sabour S. Optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma and nevus. Clinical ophthalmology (Auckland, NZ). 2018; 12: 207. doi:10.2147/OPTH.S148897
24. Shields C.L., Say E.A., Samara W.A., Khoo C.T., et al. Optical coherence tomography angiography of the macula after plaque radiotherapy of choroidal melanoma: Comparison of irradiated versus nonirradiated eyes in 65 patients. Retina. 2016; 36 (8): 1493–505. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001021>
25. Cennamo G., Breve M.A., Velotti N., et al. Evaluation of vascular changes with optical coherence tomography angiography after plaque radiotherapy of choroidal melanoma. Ophthalmic research. 2018; 60 (4): 238–42. <https://doi.org/10.1159/000490571>
26. Say E.A., Ferenczy S., Magrath G.N., et al. Image quality and artifacts on optical coherence tomography angiography: comparison of pathologic and paired fellow eyes in 65 patients with unilateral choroidal melanoma treated with plaque radiotherapy. Retina. 2017; 37 (9): 1660–73. doi: 10.1097/IAE.0000000000001414
27. Lim L.A.S., Camp D.A., Ancona-Lezama D., et al. Wide-Field (15 × 9 mm) Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography following plaque radiotherapy of choroidal melanoma: an analysis of 105 eyes. The Asia-Pacific Journal of Ophthalmology. 2020; 9 (4): 326–34. doi: 10.1097/APO.0000000000000282
28. Preziosa C., Corvi F., Staurengi G., Pellegrini M. Extended field imaging optical coherence tomography angiography for the study of retinal and choroidal changes after radiation therapy for choroidal melanoma: Comparison with Wide-Field Angiography. Retina. 2021; 41 (2): 373–80. doi: 10.1097/IAE.0000000000002848
29. Byrd D.R., Carducci M. A., Compton C. C. AJCC cancer staging manual. New York: Springer; 2010.
30. Shields J.A. Diagnosis and management of intraocular tumors. St. Louis: CV Mosby; 1983.
31. Панова И.Е., Самкович Е.В., Мелихова М.В., Григорьева Н.Н. Ангиография с индоцианином зеленым в диагностике новообразований хориоидеи. Вестник офтальмологии 2020; 136 (5): 5–13. [Panova I.E., Samkovich E.V., Melihova M.V., Grigor'eva N.N. Angiography with indocyanine green in the diagnosis of choroidal neoplasms. Вестник офтальмологии 2020; 136 (5): 5–13 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma20201360515
32. Mueller A.J., Bartsch D.U., Folberg R., et al. Imaging the microvasculature of choroidal melanomas with confocal indocyanine green scanning laser ophthalmoscopy. Arch. Ophthalmol. 1998; 116: 31–3. doi: 10.1001/archoph.116.1.31
33. Shields C.L., Shields J.A., De Potter P. Patterns of indocyanine green videoangiography of choroidal tumours. Br. Journ. of Ophthalmol. 1995; 79 (3): 237–45. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.1995.3.237>
34. Yannuzzi L., Lawrence A. Indocyanine green angiography: a perspective on use in the clinical setting. American journal of ophthalmology. 2011; 151 (5): 745–51. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.01.043>
35. Pellegrini M., Corvi F., Invernizzi A., et al. Swept-source optical coherence tomography angiography in choroidal melanoma: an analysis of 22 consecutive cases. Retina. 2019; 39 (8): 1510–19. doi: 10.1097/IAE.0000000000002205

**Вклад авторов в работу:** И.Е. Панова — концепция и дизайн исследования; И.Е. Панова, Е.В. Самкович, П.А. Нечипоренко, Н.Н. Григорьева — сбор и обработка материала; И.Е. Панова, Е.В. Самкович — статистическая обработка, написание текста статьи и его редактирование. **Author's contribution:** I.E. Panova — concept and design of the study; I.E. Panova, E.V. Samkovich, P.A. Nechiporenko, N. N. Grigoryeva — data collection and processing; I.E. Panova, E.V. Samkovich — statistical analysis, writing and editing of the article.

Поступила: 28.06.2021. Переработана: 16.07.2021. Принята к печати: 17.07.2021  
Originally received: 28.06.2021. Final revision: 16.07.2021. Accepted: 17.07.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербургский филиал, ул. Ярослава Гашека, д. 21, Санкт-Петербург, 192283, Россия

**Ирина Евгеньевна Панова** — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе

**Елена Владиславовна Самкович** — врач-офтальмолог, младший научный сотрудник

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

**Павел Андреевич Нечипоренко** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог

<sup>1</sup> СПб ГБУЗ «ГКДЦ № 1», ул. Сикейроса, д. 10, Санкт-Петербург, 194354, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, кафедра оториноларингологии и офтальмологии медицинского факультета, 21-я линия Васильевского острова, д. 8а, Санкт-Петербург, 199106, Россия

**Нюргюяна Николаевна Григорьева** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог<sup>1</sup>, ассистент<sup>2</sup>

**Для контактов:** Елена Владиславовна Самкович,  
e.samkovich@mail.ru

St. Petersburg branch of the Academician S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 21, Yaroslava Gashka St., St. Petersburg, 192283, Russia

**Irina E. Panova** — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director for science

**Elena V. Samkovich** — ophthalmologist, junior researcher  
Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, L'va Tolstogo St., St. Petersburg, 197022, Russia

**Pavel A. Nechiporenko** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist

<sup>1</sup> St. Petersburg consultative diagnostic center #1, 10, Siqueiros St., St. Petersburg, 194354, Russia

<sup>2</sup> Pavlov First St. Petersburg State Medical University, department of otorhinolaryngology and ophthalmology, 8a, line 21 of Vasil'evsky ostrov, Saint-Petersburg, 199106, Russia

**Nyurguyana N. Grigoryeva** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist<sup>1</sup>, assistant professor<sup>2</sup>

**Contact information:** Elena V. Samkovich,  
e.samkovich@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-46-53>

# Сравнение некоторых хориоретинальных параметров глаз с врожденной и приобретенной миопией и изучение их взаимосвязи с анатомо-оптическими показателями

Е.П. Тарутта, Р.Р. Хубиева✉, Г.А. Маркосян

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

**Цель** — сравнительная оценка толщины центральной области сетчатки и хориоидеи, слоя нервных волокон макулярной и перипапиллярной области, плотности поверхностного и глубокого сплетения сетчатки и хориоидеи в глазах с врожденной и приобретенной миопией, а также изучение взаимосвязи этих параметров с рефракцией и аксиальной длиной глаза. **Материал и методы.** Обследованы 33 пациента в возрасте 6–16 лет (в среднем  $12,07 \pm 3,09$  года), разделенные на 3 группы: 1-я — с врожденной миопией (23 глаза), 2-я — с приобретенной миопией (9 глаз), 3-я — с эметропией — контрольная группа (20 глаз). Хориоретинальные и гемодинамические параметры определяли с помощью спектрального оптического когерентного томографа RS-3000 Advance 2 (Nidek, Япония). Для корреляционного анализа использовали линейный коэффициент корреляции Пирсона ( $r$ ). **Результаты.** Выявлены структурные изменения сенсорной и сосудистой оболочек глаза в группах с миопией по сравнению с группой контроля. Межгрупповое сравнение показало наличие более грубых структурных нарушений при врожденной миопии. Гемодинамические показатели продемонстрировали наличие нарушений в глубоких слоях сетчатки, а также слое хориокапилляров. Сравнительный анализ показал, что морфологические изменения заднего полюса имеют большую корреляционную связь с анатомическими параметрами, чем с оптическими. **Заключение.** Оптическая когерентная томография — информативный инструмент для дифференциальной диагностики, мониторинга и прогнозирования изменений заднего полюса глаза при миопии.

**Ключевые слова:** врожденная миопия; приобретенная миопия; оптическая когерентная томография; сетчатка, хориоидея; слой нервных волокон

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Тарутта Е.П., Хубиева Р.Р., Маркосян Г.А. Сравнение некоторых хориоретинальных параметров глаз с врожденной и приобретенной миопией и изучение их взаимосвязи с анатомо-оптическими показателями. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 46-53. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-46-53>

# Certain chorioretinal parameters of the eye in congenital and acquired myopia and their relationship with anatomical and optical parameters

Elena P. Tarutta, Regina R. Khubieva✉, Gayane A. Markosyan

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

**Purpose:** to assess the thickness of the central region of the retina and choroid, the layer of nerve fibers in the macular and peripapillary regions, the density of the superficial and deep plexus of the retina and the choroid in congenital and acquired myopia and see how they are related with the refraction and axial length of the eye. **Material and methods.** 33 patients aged 6 to 16 (averagely,  $12.07 \pm 3.09$  years) were divided into 3 groups: 1) with congenital myopia (23 eyes), 2) with acquired myopia (9 eyes), and 3) the control group with emmetropia (20 eyes). Chorioretinal and hemodynamic parameters were determined using an RS-3000 Advance 2 spectral optical coherence tomograph (Nidek, Japan). Correlation analysis was performed using Pearson's linear correlation coefficient ( $r$ ). **Results.** Structural changes in the sensory and vascular membranes of the eye were revealed in both myopic groups as compared to the control group. Of the two clinical groups, more severe structural disorders were found in congenital myopia. Hemodynamic parameters revealed abnormalities in the deep retinal layers, as well as in the choriocapillary layer. The comparative analysis showed that morphological changes in the posterior pole have a stronger correlation with anatomical parameters as compared to optical ones. **Conclusion.** Optical coherence tomography is an informative method of differential diagnosis, monitoring, and prognostication of changes in the posterior pole in myopia.

**Keywords:** congenital myopia; acquired myopia; optical coherence tomography; retina; choroid; layer of nerve fibers

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Tarutta E.P., Khubieva R.R., Markosyan G.A. Certain chorioretinal parameters of the eye in congenital and acquired myopia and their relationship with anatomical and optical parameters. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 46-53 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-46-53>

Близорукость — наиболее частый дефект зрения, который встречается у каждого 3–4-го взрослого жителя России. У школьников младших классов частота близорукости составляет 6–8 %, у учеников старших классов увеличивается уже до 25–30 %. В офтальмопедиатрии близорукость занимает особенное место, так как наибольший темп ее прогрессирования приходится именно на детский возраст. До 22 % общего числа инвалидов по зрению составляют лица молодого возраста с осложненной миопией высокой степени [1]. Среди взрослых инвалидов по зрению вследствие миопии 56 % имеют врожденную близорукость, остальные — приобретенную, в том числе в школьные годы. Медико-социальная значимость проблемы усугубляется тем, что осложненная миопия поражает людей в самом работоспособном возрасте, а врожденная миопия — уже в первые годы жизни [2]. Результаты многочисленных комплексных эпидемиологических и клинико-генетических исследований показали, что близорукость является мультифакторальным заболеванием, а клиническое течение отличается значительным полиморфизмом. Особенную роль в течении данной патологии отводят удлинению аксиальной длины глаза, которое наступает вследствие нарушения метаболических, структурных и биомеханических свойств склеры, а также изменений регионарной гемодинамики [3]. До настоящего времени проведено достаточное количество работ, продемонстрировавших, что как врожденная, так и приобретенная миопия высокой степени могут сочетать в себе рефрак-

ционные, анатомические, функциональные нарушения, органические изменения зрительного нерва и оболочек глаза, а также разнообразную сопутствующую патологию. Так как основным анатомическим субстратом миопической рефракции является увеличенный размер переднезадней оси (ПЗО) глаза, то большая часть как морфологических, так и функциональных нарушений связаны с необратимыми изменениями внутренних оболочек (таких как «миопическая макулопатия», периферические дистрофии) и с нарушением гемодинамики [4]. Несмотря на то, что офтальмоскопия является неотъемлемой частью общего офтальмологического обследования пациентов с миопией, выявить доклинические изменения глазного дна с ее помощью не представляется возможным. Стоит отметить также, что офтальмоскопически видимые изменения являются уже необратимыми. С внедрением такого высокочувствительного метода, как оптическая когерентная томография (ОКТ), стала возможной прижизненная объективная оценка ретинальных и хориоидальных структур заднего полюса, параметров макулярной области и диска зрительного нерва с точностью до 5 мкм, а также исследование гемодинамики на различных уровнях [5–7]. Современные томографы бесконтактным путем отслеживают движения глаза в реальном времени благодаря функции EyeTracking, что дает возможность обследовать пациентов первых лет жизни и получать достоверные результаты. Все это открывает перед врачом-офтальмологом возможности выявления и мониторинга ранних изменений глазного дна,

дифференциальной диагностики, динамического наблюдения изменений структур заднего полюса глаза у пациентов с миопией и, что особенно важно, изучения роли патогенеза осложненной миопии.

**ЦЕЛЬЮ** нашей работы явилась оценка толщины центральной области сетчатки и хориоидеи, слоя нервных волокон макулярной и перипапиллярной области, плотности поверхностного и глубокого сплетения сетчатки и хориоидеи в глазах с врожденной и приобретенной миопией, а также изучение взаимосвязи этих параметров с рефракцией и аксиальной длиной глаза.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами обследовано 33 пациента в возрасте 6–16 лет (в среднем  $12,07 \pm 3,09$  года). Пациенты были разделены на 3 группы: 1-я — с врожденной миопией (23 глаза): МКОЗ  $0,41 \pm 0,27$  и рефракцией ( $R$ ) =  $-11,25 \pm 3,1$  дптр, ПЗО =  $27,3 \pm 1,1$  мм; 2-я — с приобретенной миопией (9 глаз): МКОЗ  $0,90 \pm 0,13$ ;  $R$  =  $-7,8 \pm 1,4$  дптр, ПЗО =  $26,6 \pm 0,6$  мм; 3-я — контрольная группа (20 глаз): МКОЗ  $1,2 \pm 0,03$ ;  $R$  =  $-0,17 \pm 1,70$  дптр, ПЗО =  $24,04 \pm 0,6$  мм. Помимо стандартного офтальмологического обследования, всем пациентам определяли толщину сетчатки и хориоидеи, сегментацию с последующей калькуляцией макулярной и перипапиллярной толщины комплекса слоя нервных волокон и ганглиозных клеток при помощи спектрального оптического когерентного томографа RS-3000 Advance 2 (Nidek, Japan) в программе Macula Radial с получением карты диаметром 6 мм в соответствии с Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Толщину хориоидеи определяли как расстояние между наружной границей ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и гиперрефлективной линией кнаружи от слоя крупных сосудов хориоидеи, что является границей между хориоидеей и склерой. Анализируемая область была разделена на три концентрические окружности диаметром 1, 3 и 6 мм: центральная зона фовеа (central foveal zone), внутренняя зона макулы (inner macula zone) и внешняя зона макулы (outer macula zone) соответственно. Далее зоны делились на 9 участков с указанием среднего значения толщины в каждом: inner-superior (SI), inner-nasal (NI), inner-inferior (II), inner-temporal (TI), outer-superior (SO), outer-nasal (NO), outer-inferior (IO), outer-temporal (TO) и central foveal (F) zone. Оценка плотности поверхностного и глубокого сосудистого сплетения сетчатки, хориоидеи и отдельно слоя хориокапилляров проводилась с использованием программы Macula MAP в режиме angio, анализируемая область составила  $3 \times 3$  мм.

*Статистическая обработка* включала определение среднего значения и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ). Корреляционный анализ проводился при помощи линейного коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ ). Уровень достоверности различий определяли по стандартному  $t$ -критерию Стьюдента.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Толщина сетчатки в фовеа при приобретенной миопии была достоверно выше, чем при врожденной ( $274,3 \pm 23,8$  и  $262,1 \pm 32,9$  мкм соответственно,  $p < 0,05$ ), а также несколько выше, чем в контрольной группе ( $267,2 \pm 26,3$  мкм, различие не достоверно,  $p > 0,05$ ). При врожденной миопии толщина фовеальной области сетчатки достоверно не отличалась от контрольной группы,  $p > 0,05$  (табл. 1).

Сравнительный анализ толщины сосудистой оболочки в субфовеальной области, а также во всех кольцах и сегментах

показал, что при врожденной миопии данные параметры были достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем при приобретенной миопии и в группе контроля (табл. 1). Достоверной разницы между этими параметрами группы приобретенной миопии и группы контроля не выявлено.

Сравнительный анализ толщины комплекса слоя нервных волокон и ганглиозных клеток в центральной области показал следующее: толщина данного комплекса во всех кольцах и сегментах глаз с врожденной миопией была достоверно ниже ( $p < 0,005$ ), чем в глазах с приобретенной миопией и в группе контроля (табл. 1). Достоверных различий в толщине комплекса нервных волокон и ганглиозных клеток в центральной области между приобретенной миопией и группой контроля не было обнаружено, даже выявлена тенденция к увеличению этих параметров при приобретенной миопии, что скорее всего является случайным и связано с относительно небольшой выборкой пациентов.

Сравнительный анализ толщины перипапиллярного слоя нервных волокон показал, что при врожденной миопии данный параметр достоверно ниже ( $p < 0,005$ ), чем в группе контроля (табл. 1). Достоверное снижение этого параметра при врожденной миопии выявлено также по сравнению с приобретенной миопией в верхнем и темпоральном сегментах ( $p < 0,05$ ), в нижнем и назальном сегментах такой тенденции не обнаружено ( $p > 0,05$ ). Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон при приобретенной миопии была достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в контрольной группе (табл. 1).

Результаты ОКТ-ангио показали следующее: достоверных различий по всем кольцам и сегментам в плотности поверхностного сосудистого сплетения сетчатки во всех трех группах не выявлено ( $p > 0,05$ ) (табл. 2). Плотность глубокого сплетения сетчатки была достоверно выше ( $p < 0,05$ ) в контрольной группе, чем в группах с врожденной и приобретенной миопией (табл. 2). При сравнении двух групп с миопией различного генеза достоверных различий в этих параметрах не обнаружено.

Плотность слоя хориокапилляров в фовеальной области достоверно выше в группе контроля, чем в группах с приобретенной и врожденной миопией ( $50,2 \pm 9,5$ ,  $38,7 \pm 5,9$ ,  $37,8 \pm 21,6$  % соответственно,  $p < 0,05$ ). При сравнении двух групп с миопией различного генеза достоверных различий в этих параметрах не обнаружено. В остальных кольцах и сегментах плотность слоя хориокапилляров при врожденной миопии достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля (табл. 2), а также несколько ниже, чем при приобретенной миопии, но эти различия не достоверны (табл. 2). При приобретенной миопии также обнаружено недостоверное снижение ( $p > 0,05$ ) плотности хориокапилляров по сравнению с контрольной группой (табл. 2).

Сравнительный анализ плотности сосудов хориоидеи в фовеальной области показал, что при врожденной и приобретенной миопии данный параметр достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем в группе контроля ( $37,5 \pm 15,4$ ,  $49,7 \pm 7,2$ ,  $58 \pm 7$  % соответственно,  $p > 0,05$ ). Достоверных различий по остальным кольцам и сегментам при межгрупповом сравнении не выявлено.

Корреляционный анализ анатомо-оптических и структурных параметров глаз пациентов с миопией различного генеза показал следующее. При врожденной миопии выявлена умеренная корреляционная связь параметров рефракции и субфовеальной толщины сосудистой оболочки ( $r = -0,4$ ), при приобретенной миопии данная связь была слабее ( $r = -0,3$ ). Анализ связи аксиальной длины глаза и субфовеальной толщины хориоидеи показал умеренную обратную корреляцию при приобретенной миопии ( $r = -0,5$ ),



**Таблица 1.** Толщина сетчатки, хориоидеи, комплекса слоя нервных волокон и ганглиозных клеток, слоя нервных волокон в перипапиллярной области в глазах с врожденной миопией, приобретенной миопией и группе контроля  
**Table 1.** Thickness of the retina, choroid, complex of the nerve fibers layer and ganglion cells, the layer of nerve fibers in the peripapillary region in eyes with congenital myopia, acquired myopia and the control group

Показатели Parameters	Центр Center			Верхневнутренний SI			Верхненаружный SO			Височновнутренний TI			Височнонаружный TO		
	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG
	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG	ПМ AM	ВМ CM	ГК CG
Толщина сетчатки, мкм Retinal thickness, µm	274,3 ± 23,8*	262,1 ± 32,9	267,2 ± 26,3*	323,8 ± 12,6**	304,1 ± 28,6**	325,4 ± 25,3*	291 ± 15*	256,0 ± 45,9*	293,7 ± 17,7	321,8 ± 8,9**	293,3 ± 23,3**	318,4 ± 23,9	277,4 ± 11,8**	251,9 ± 29,5**	283,0 ± 18,6
Толщина хориоидеи, мкм Choroidal thickness, µm	245,7 ± 49,1***	167,2 ± 49,9***	253,7 ± 70,1	258,6 ± 46,5***	165,7 ± 62,7***	256,2 ± 65,7	257,2 ± 43,7***	162,7 ± 55,3***	242,6 ± 56,7*	254,0 ± 51,7***	179,6 ± 47,8***	250,4 ± 74,8	244,5 ± 40,8***	175,3 ± 43,2***	230,1 ± 56,3
Толщина комплекса СНВ + ГК, мкм Complex thickness RNFL + GCL, µm	—	—	—	119,2 ± 5,4**	106,8 ± 9,3**	112,3 ± 12,7	95,6 ± 7,7**	78,8 ± 13,6	96,2 ± 11,1	107,8 ± 5,7**	96,4 ± 10,1**	101,7 ± 10,3	86,0 ± 9,2**	74,2 ± 12,0**	84,5 ± 8,2
Толщина СНВ перипапиллярная, мкм RNFLperipapillary, µm	—	—	—	109,7 ± 13,1*	96,0 ± 15,7*	136,4 ± 36,3***	—	—	—	74,7 ± 13,9*	63,4 ± 20,4**	79,1 ± 15,8	—	—	—
	Нижневнутренний II			Нижненаружный IO			Назально-внутренний NI			Назально-наружный NO					
	ПМ	ВМ	ГК	ПМ	ВМ	ГК	ПМ	ВМ	ГК	ПМ	ВМ	ГК	ПМ	ВМ	ГК
Толщина сетчатки, мкм Retinal thickness, µm	328 ± 13,5**	300,7 ± 26,4**	317,8 ± 25,3*	281,8 ± 15,8***	247,2 ± 28,7***	283,0 ± 23,5	330,7 ± 22,4**	306,5 ± 24,7**	329,5 ± 22,1	290,8 ± 64,4*	281,4 ± 26,4*	311,5 ± 17,2**	290,8 ± 64,4*	281,4 ± 26,4*	311,5 ± 17,2**
Толщина хориоидеи, мкм Choroidal thickness, µm	253,5 ± 50,4***	152,90 ± 41***	250,1 ± 68,4	217 ± 40,1***	138,5 ± 35,5***	228,9 ± 58,4	217,6 ± 43***	128,1 ± 47,3***	214,9 ± 72,5	166,3 ± 34,3***	80,6 ± 32,5***	159,0 ± 60,9*	166,3 ± 34,3***	80,6 ± 32,5***	159,0 ± 60,9*
Толщина комплекса СНВ + ГК, мкм Complex thickness of RNFL + GCL, µm	117,8 ± 6,6**	102,5 ± 12**	109 ± 13,6	95,7 ± 9,6**	77,9 ± 15,1**	98 ± 14,4	115,2 ± 11,1**	105,5 ± 12,5**	112,5 ± 9,2	116,1 ± 6,4**	97,6 ± 17,6**	109,2 ± 9,2	116,1 ± 6,4**	97,6 ± 17,6**	109,2 ± 9,2
Толщина СНВ перипапиллярная, мкм Thickness of RNFL peripapillary, µm	89,8 ± 14	97,3 ± 19,4*	134,6 ± 29,4***	—	—	—	57,9 ± 9	59,2 ± 21,3	77,4 ± 25,9*	—	—	—	—	—	—

**Примечание.** Здесь и в таблице 2: Внутренние располагаются в зоне от 1 до 3 мм, наружные — в зоне от 3 до 6 мм. ВМ — врожденная миопия, ПМ — приобретенная миопия, ГК — группа контроля, СНВ + ГК — слой нервных волокон + ганглиозных клеток. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,005$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .  
**Note.** Here and in the table 2: SI — inner-superior, SO — outer-superior, TI — inner-temporal, TO — outer-temporal, NI — inner-inferior, IO — outer-inferior, NO — outer-nasal. Inner are located in the area of 1–3 mm, outer — in the area of 3–6 mm. CM — congenital myopia, AM — acquired myopia, CG — control group, RNFL + GC — retinal neural fiber layer + ganglion cells layer. \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,005$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Таблица 2.** Плотность поверхностного и глубокого сосудистого сплетения сетчатки, слоя хориокапилляров и хориоидеи в глазах с врожденной миопией, приобретенной миопией и в группе контроля  
**Table 2.** Density of the superficial and deep vascular plexus of the retina, the layer of the choriocapillaries and the choroid in eyes with congenital myopia, acquired myopia and the control group

Показатели Parameters	Верхневнутренний SI						Верхненаружный SO						Височновнутренний TI						Височнонаружный TO					
	ПМ AM		ВМ CM		ГК CG		ПМ AM		ВМ CM		ГК CG		ПМ AM		ВМ CM		ГК CG		ПМ AM		ВМ CM		ГК CG	
Поверхностное сплетение, % Superficial plexus, %	38,4 ± 6,9	38,0 ± 11,6	37,9 ± 9,6	33,8 ± 11,4*	44,6 ± 9,2	48,7 ± 9,9	49,9 ± 5,7	36,2 ± 7,0	32,7 ± 11,0	36,5 ± 10,4	32,7 ± 11,0	36,5 ± 10,4	35,0 ± 9,8*	43,6 ± 7,3	35,0 ± 9,8*	43,6 ± 7,3	36,5 ± 10,4	32,7 ± 11,0	36,2 ± 7,0	32,7 ± 11,0	36,5 ± 10,4	35,0 ± 9,8*	43,6 ± 7,3	48,4 ± 9,3*
Глубокое сплетение, % Deep plexus, %	23,9 ± 13,1*	27,2 ± 17,5	33,8 ± 11,4*	10,2***	25,1 ± 10,2***	34,8 ± 19,7*	45,5 ± 8,1*	27,7 ± 15,1	26,0 ± 18,1	32,7 ± 9,9	26,0 ± 18,1	32,7 ± 9,9	24,3 ± 7,8**	36,2 ± 16,9**	24,3 ± 7,8**	36,2 ± 16,9**	32,7 ± 9,9	26,0 ± 18,1	27,7 ± 15,1	26,0 ± 18,1	32,7 ± 9,9	24,3 ± 7,8**	36,2 ± 16,9**	47,9 ± 9,9**
Хориокапилляры, % Choriocapillaries, %	45,7 ± 7,4	43,8 ± 12,7*	51,3 ± 4,7*	4,7*	47,3 ± 4,4	45,3 ± 9,8*	50,7 ± 5,8*	50,8 ± 4,4	45,0 ± 13,2*	52,3 ± 6,1*	45,0 ± 13,2*	52,3 ± 6,1*	49,0 ± 5,1	48,5 ± 10,0*	49,0 ± 5,1	48,5 ± 10,0*	52,3 ± 6,1*	45,0 ± 13,2*	50,8 ± 4,4	45,0 ± 13,2*	52,3 ± 6,1*	49,0 ± 5,1	48,5 ± 10,0*	55,2 ± 5,8*
Хориоидея, % Choroid, %	44,5 ± 7,3	49,5 ± 10,6	51,6 ± 8,0	6,8	48,8 ± 6,8	48,7 ± 11,0	50,2 ± 5,3	51,7 ± 3,8	48,4 ± 10,2	54,0 ± 5,1	48,4 ± 10,2	54,0 ± 5,1	53,2 ± 5,4	51,5 ± 7,2*	53,2 ± 5,4	51,5 ± 7,2*	54,0 ± 5,1	48,4 ± 10,2	51,7 ± 3,8	48,4 ± 10,2	54,0 ± 5,1	53,2 ± 5,4	56,9 ± 3,6*	
	Нижневнутренний II						Нижненаружный IO						Назальновогнутренний NI						Назальнонаружный NO					
	ПМ		ВМ		ГК		ПМ		ВМ		ГК		ПМ		ВМ		ГК		ПМ		ВМ		ГК	
Поверхностное сплетение, % Superficial plexus, %	40,4 ± 7,5	35,7 ± 9,1	36,0 ± 8,8	8,4	45,0 ± 8,4	44,3 ± 9,1*	51,3 ± 5,3*	33,8 ± 7,2	35,3 ± 11,1	38,2 ± 8,6	35,3 ± 11,1	38,2 ± 8,6	50,1 ± 3,7*	41,9 ± 8,9*	50,1 ± 3,7*	41,9 ± 8,9*	38,2 ± 8,6	35,3 ± 11,1	33,8 ± 7,2	35,3 ± 11,1	38,2 ± 8,6	50,1 ± 3,7*	41,9 ± 8,9*	49,1 ± 5,4
Глубокое сплетение, % Deep plexus, %	24,6 ± 11,3	23,8 ± 17,3*	34,0 ± 8,7*	9,5*	21,8 ± 9,5*	31,2 ± 19,5*	43,1 ± 8,0**	28,3 ± 11,5	24,9 ± 15,2*	32,9 ± 7,9*	24,9 ± 15,2*	32,9 ± 7,9*	27,7 ± 11,0*	34,6 ± 16,6*	27,7 ± 11,0*	34,6 ± 16,6*	32,9 ± 7,9*	24,9 ± 15,2*	28,3 ± 11,5	24,9 ± 15,2*	32,9 ± 7,9*	27,7 ± 11,0*	34,6 ± 16,6*	48,4 ± 8,4**
Хориокапилляры, % Choriocapillaries, %	48,0 ± 5,6	42,1 ± 12,5*	49,1 ± 9,7	6,0	47,6 ± 6,0	42,4 ± 13,1*	48,2 ± 7,2	46,6 ± 6,3	41,8 ± 10,9**	50,6 ± 7,3**	41,8 ± 10,9**	50,6 ± 7,3**	48,5 ± 5,1	45,2 ± 8,7**	48,5 ± 5,1	45,2 ± 8,7**	50,6 ± 7,3**	41,8 ± 10,9**	46,6 ± 6,3	46,6 ± 6,3	50,6 ± 7,3**	48,5 ± 5,1	45,2 ± 8,7**	52,5 ± 6,0**
Хориоидея, % Choroid, %	45,8 ± 9,2	46,9 ± 11,5	49,9 ± 6,6	6,2	46,8 ± 6,2	47,7 ± 7,3	47,5 ± 6,2	46,1 ± 5,6	44,7 ± 10,9*	53,0 ± 6,4*	44,7 ± 10,9*	53,0 ± 6,4*	49,1 ± 8,8	49,2 ± 7,9*	49,1 ± 8,8	49,2 ± 7,9*	53,0 ± 6,4*	44,7 ± 10,9*	46,1 ± 5,6	44,7 ± 10,9*	53,0 ± 6,4*	49,1 ± 8,8	49,2 ± 7,9*	55,7 ± 5,2*

при врожденной миопии данная связь была слабее ( $r = -0,4$ ). Проведен также корреляционный анализ связи между субфовеальной толщиной сетчатки и длиной ПЗО глаза. При врожденной миопии выявлена слабая обратная корреляционная связь данных параметров ( $r = -0,3$ ), при приобретенной миопии связь также оказалась слабой. Сравнительный анализ корреляции толщины сетчатки в фовеа с рефракцией показал, что при врожденной миопии связь данных параметров отсутствует ( $r = -0,1$ ), а при приобретенной миопии корреляционная связь ( $r = -0,3$ ) слабая. Проанализированы также взаимосвязи длины ПЗО и рефракции с толщиной комплекса нервных волокон и ганглиозных клеток центральной области в  $3^\circ$  и  $6^\circ$ . При врожденной и приобретенной миопии показано отсутствие связи данных параметров ( $r = -0,15$ ,  $r = -0,2$ ). Такой связи не выявлено и при сравнительном анализе рефракции и толщины данного комплекса в  $6^\circ$  ( $r = -0,2$ ,  $r = -0,1$ ). Анализ связи комплекса нервных волокон и ганглиозных клеток в  $3^\circ$  с ПЗО показал, что при врожденной миопии существует умеренная обратная связь этих параметров ( $r = -0,6$ ), при приобретенной миопии связь существенно слабее ( $r = -0,2$ ). При анализе этих же параметров в кольце  $6^\circ$  выявлена умеренная корреляционная связь при миопии различного генеза, более выраженная при врожденной близорукости ( $r = -0,4$ ,  $r = -0,3$ ).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе нашей работы выявлено увеличение толщины фовеальной области сетчатки при миопии различного генеза, более выраженное в группе с приобретенной миопией, и не выявлено взаимосвязей между данным параметром и анатомо-оптическими показателями глаз. Результаты нашего исследования согласуются с работой, проведенной ранее С.Э. Аветисовым и соавт. [8], в которой показан слишком широкий диапазон колебаний этого параметра при миопии высокой степени и также отсутствие четкой зависимости толщины сетчатки в фовеальной зоне от размеров ПЗО. Авторы считают, что эти результаты не позволяют рассматривать данный показатель в качестве критерия степени изменений сетчатки при миопии. Стоит отметить, что нами обнаружено достоверное снижение толщины сетчатки по всем кольцам и сегментам в центральной области при врожденной близорукости. Это согласуется с результатами зарубежных [9] и отечественных [10] авторов, которые выявили изменения толщины и профиля сетчатки в макулярной области при врожденной миопии с амблиопией. Е.П. Таруттой и соавт. [10] в 2012 г. также было обнаружено изменение отношения толщины периферии макулярной области к ее центральной толщине, что сопоставимо с результатами данной работы. По нашему мнению, это может быть связано с нарушением постнатальной дифференцировки макулы. Что касается толщины комплекса слоя нервных волокон и ганглиозных клеток в центральной области, то здесь данные литературы достаточно противоречивы [8, 11, 12]. Нами показано достоверное снижение этих параметров во всех кольцах и сегментах при врожденной миопии, но отсутствие таких изменений при приобретенной миопии. Возможно, такие результаты связаны с тем, что структуры заднего полюса при врожденной миопии подвержены более грубым морфологическим изменениям вследствие перерастяжения оболочек еще в раннем возрасте. Дополнительно нами было показано изменение толщины слоя нервных волокон в перипапиллярной области по сравнению с группой контроля у пациентов как с врожденной миопией, так и с приобретенной, что может указывать на наличие морфо-

логических изменений сетчатки и зрительного нерва. Эти результаты согласуются с данными, полученными ранее В.В. Страховым и соавт. [13]. Авторами этой работы было предложено использовать данный параметр как критерий ОКТ-диагностики миопического растяжения сетчатки заднего полюса глазного яблока.

Наряду с большими возможностями исследования сетчатки с помощью ОКТ, этот метод исследования применяется и для визуализации хориоидеи. В ходе нашей работы было выявлено, что при миопии различного генеза происходит достоверное снижение параметров субфовеальной толщины хориоидеи по сравнению с группой контроля, однако таких изменений сосудистой оболочки по всем сегментам при приобретенной близорукости не было обнаружено. Стоит отметить, что выявленные корреляционные связи между параметрами субфовеальной толщины хориоидеи и анатомо-оптическими показателями глаз с близорукостью дают основание предположить, что изменение толщины оболочек глаза зависит от перерастяжения заднего полюса, а именно определяющим является показатель ПЗО, что также неоднократно подтверждалось в работах других авторов [8, 14].

Исследование гемодинамики продемонстрировало достоверное снижение плотности глубокого сосудистого сплетения сетчатки, а также изменения в хориокапиллярах при всех видах близорукости, плотность поверхностного сплетения сетчатки оставалась без изменений. Наши результаты согласуются с выводами других исследователей [8, 15, 16]. Можно предположить, что при миопии высокой степени такая большая частота выявления дистрофических изменений задних оболочек обусловлена нарушением кровотока именно в глубоких сплетениях сетчатки и непосредственно в хориокапиллярах из-за механического перерастяжения оболочек заднего полюса, и обнаружение таких изменений на доклиническом этапе, их мониторинг будут способствовать выработке рациональной тактики лечения и профилактике осложнений при близорукости любого генеза.

## ВЫВОДЫ

1. Толщина сетчатки в фовеальной области при приобретенной миопии достоверно выше, чем при врожденной и в контрольной группе. При врожденной миопии такой тенденции не выявлено. Толщина сетчатки во всех кольцах и сегментах при врожденной миопии достоверно ниже, чем при приобретенной миопии и в контрольной группе. При приобретенной миопии такой тенденции не выявлено.
2. Толщина сосудистой оболочки в субфовеальной области, а также во всех кольцах и сегментах при врожденной миопии достоверно ниже, чем при приобретенной и в группе контроля. Достоверной разницы между этими параметрами при приобретенной миопии и в контрольной группе не обнаружено.
3. Толщина комплекса нервных волокон и ганглиозных клеток в центральной области при врожденной миопии достоверно ниже во всех кольцах и сегментах по сравнению с приобретенной миопией и группой контроля. Достоверных различий в данном комплексе между приобретенной миопией и группой контроля не обнаружено.
4. Толщина перипапиллярного слоя нервных волокон при миопии различного генеза достоверно ниже, чем в группе контроля. Толщина данного комплекса при врожденной миопии достоверно отличалась от соответствующего показателя при приобретенной миопии только в верхнем и темпоральном сегментах.
5. Достоверных различий по всем кольцам и сегментам в плотности поверхностного сосудистого сплетения сетчатки

во всех трех группах не выявлено. Плотность глубокого сосудистого сплетения сетчатки по всем кольцам и сегментам достоверно ниже при врожденной и приобретенной миопии, чем в контрольной группе, при сравнении двух групп миопии достоверных различий в этих параметрах не обнаружено.

6. Плотность слоя хориокапилляров во всех сегментах при миопии различного генеза ниже, чем в группе контроля. Общая плотность сосудов хориоидеи в фовеальной области при врожденной и приобретенной миопии достоверно ниже, чем в контрольной группе. Достоверных различий по остальным кольцам и сегментам при межгрупповом сравнении не выявлено.

7. Корреляционный анализ параметров связи ПЗО и субфовеальной толщины хориоидеи выявил умеренную обратную корреляцию этих параметров в группах с врожденной и приобретенной миопией ( $r = -0,5$ ,  $r = -0,4$  соответственно).

8. При врожденной миопии выявлена слабая обратная корреляционная связь между субфовеальной толщиной сетчатки и ПЗО ( $r = -0,3$ ). Взаимосвязь между толщиной сетчатки в фовеа и рефракцией при врожденной миопии не выявлена ( $r = -0,1$ ), при приобретенной миопии показана слабая обратная корреляционная связь данных параметров ( $r = -0,3$ ).

9. При врожденной и приобретенной миопии связь рефракции с толщиной комплекса нервных волокон и ганглиозных клеток центральной области в  $3^\circ$  и  $6^\circ$  отсутствует. При врожденной миопии выявлена умеренная обратная связь данного комплекса с длиной ПЗО в  $3^\circ$  ( $r = -0,6$ ), при приобретенной миопии связь была слабее ( $r = -0,2$ ). При анализе этих же параметров в кольце  $6^\circ$  выявлена умеренная корреляционная связь при миопии различного генеза ( $r = -0,4$ ,  $r = -0,3$ ).

#### Литература/References

1. *Слушко Е.Л.* Миопия. Нарушение рефракции — это болезнь. Астраханский вестник экологического образования. 2014; 2 (28): 160–5. [*Slushko E.L.* Myopia. Refraction's violation is a disease. Astrakhanskiy Vestnik Ecologicheskogo obrazovaniya. 2014; 2 (28): 160–5 (In Russian)].
2. *Либман Е.С., Шахова Е.В.* Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. Вестник офтальмологии. 2006; 1: 35–7. [*Libman E.S., Shakhova E.V.* Blindness and disability due to eye pathology in Russia. Vestnik oftalmologii. 2006; 1: 35–7 (In Russian)].
3. *Мамиконян В.Р., Шмелева-Демир О.А., Харлап С.И. и др.* Изменения гемодинамики глаза при миопии различной степени. Вестник офтальмологии. 2013; 129 (6): 24–7. [*Mamikonyan V.R., Shmeleva-Demir O.A., Kharlap S.I., et al.* Changes in the hemodynamics of the eye with myopia of varying degrees. Vestnik oftalmologii. 2013; 129 (6): 24–7 (In Russian)].
4. *Saw S.M., Gazzard G., Shin-Yen E.C., Chua W.H.* Myopia and associated pathological complications. Ophthalmic Physiol. Opt. 2005; (25): 381–91. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2005.00298.x>
5. *Мосин И.М., Балаян И.Г., Неудихина Е.А.* Результаты исследования диска зрительного нерва, толщины нейроэпителия и слоя нервных волокон сетчатки у здоровых детей с различной рефракцией с помощью оптической когерентной томографии. Клиническая офтальмология. 2009; (2): 45–9. [*Mosin I.M., Balayan I.G., Neudakhina E.A.* Results of the study of the optic nerve head, the thickness of the neuroepithelium and the layer of retinal nerve fibers in healthy children with different refraction using optical coherence tomography. Klinicheskaya oftalmologiya. 2009; (2): 45–9 (In Russian)].
6. *Hess D.B., Asrani S.G., Bhide M.G., et al.* Macular and retinal nerve fiber layer analysis of normal and glaucomatous eyes in children using optical coherence tomography. Amer. J. Ophthalmol. 2005; 3 (139): 509–17. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.10.047>
7. *Liew S.H.M., Gilbert C.E., Spector T.D., et al.* The role of heredity in determining central retinal thickness. Brit. J. Ophthalmol. 2007; 91 (9): 1143–7. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.114215>
8. *Аветисов С.Э., Будзинская М.В., Жабина О.А. и др.* Анализ изменений центральной зоны глазного дна при миопии по данным флуоресцентной ангиографии и оптической когерентной томографии. Вестник офтальмологии. 2015; 4: 38–48. [*Avetisov S.E., Budzinskaya M.V., Zhabina O.A., et al.* Analysis of changes in the central ocular zone in myopia according to fluorescent angiography and optical coherent tomography. Vestnik oftalmologii. 2015; 4: 38–48 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131438-48>
9. *Pang Y., Goodfellow G.W., Allison S.E., Block S., Frantz K.A.* A prospective study of macular thickness in amblyopic children with unilateral high myopia. Invest. Ophthalmol. Vis Sci. 2011; 52 (5): 2444–9. <https://doi.org/10.1167/iov.10-5550>
10. *Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Рябина М.В., Зольникова И.В., Кружкова Г.В.* Морфометрические и функциональные особенности макулярной области у пациентов с высокой врожденной миопией. Вестник офтальмологии. 2012; 1: 3–8. [*Tarutta E.P., Markosyan G.A., Ryabina M.V., Zolnikova I.V., Kruzhkova G.V.* Morphometric and functional features of the macular region in patients with high congenital myopia. Vestnik oftalmologii. 2012; 1: 3–8 (In Russian)].
11. *Hoh S.T., Lim M.C., Seah S.K., et al.* Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness variations with myopia. Ophthalmology. 2006; 113 (5): 773–7. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.058>
12. *Vernon S.A., Rotchford A.P., Negi A., Ryatt S., Tattersal C.* Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in highly myopic Caucasians as measured by Stratus optical coherence tomography. Br. J. Ophthalmol. 2008; 92 (8): 1076–80. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.127571>
13. *Страхов В.В., Махова М.В., Климова О.Н.* Новые возможности мониторинга пациентов с миопией. Российский офтальмологический журнал. 2018; (3): 30–5. [*Strakhov V.V., Makhova M.V., Klimova O.N.* New opportunities of monitoring patients with myopia. Russian ophthalmological journal. 2018; (3): 30–5 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-30-35>
14. *Gupta P., Saw S., Cheung C. Y., et al.* Choroidal thickness and high myopia: a case-control study of young Chinese men in Singapore. Acta Ophthalmologica. 2015; 93: e 585-92. <https://doi.org/10.1111/aos.12631>
15. *Макашова Н.В., Елизеева Э.Г.* Взаимосвязь изменений зрительных функций и диска зрительного нерва у больных глаукомой в сочетании с миопией. Вестник офтальмологии. 2007; 123 (1): 9–12. [*Makashova N.V., Eliseeva E.G.* The relationship of changes in visual functions and the optic nerve head in patients with glaucoma in combination with myopia. Vestnik oftalmologii. 2007; 123 (1): 9–12 (in Russian)].
16. *Wang N.K., Lai C.C., Chou C.L., et al.* Choroidal thickness and biometric markers for the screening of lacquer cracks in patients with high myopia. PLOS One. 2013; (8): 53660. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053660>

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

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

Поступила: 13.10.2020. Переработана: 23.11.2020. Принята к печати: 23.11.2020

Originally received: 13.10.2020. Final revision: 23.11.2020. Accepted: 23.11.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

**Регина Расуловна Хубиева** — аспирантка отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

**Гаянэ Айказовна Маркосян** — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции бинокулярного зрения и офтальмоэргоники

**Для корреспонденции:** Регина Расуловна Хубиева,  
reginahubieva@mail.ru

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

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

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

**Gayane A. Markosyan** — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-54-64>

# Динамика функциональных, структурных и гемодинамических параметров диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом при долгосрочном наблюдении

А.Ж. Фурсова<sup>1, 2</sup> ✉, О.Г. Гусаревич<sup>1</sup>, Ю.А. Гамза<sup>1, 2</sup>, А.С. Дербенева<sup>1, 2</sup>, М.А. Васильева<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО «Новосибирская государственная областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

**Цель работы** — изучить динамику функциональных, структурных и гемодинамических параметров зрительного нерва при долгосрочном наблюдении пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) на фоне сахарного диабета (СД). **Материал и методы.** В исследование включены 258 пациентов (258 глаз), которые разделены на 5 групп: 1-я группа — 58 пациентов с ПОУГ I стадии и СД; 2-я — 50 пациентов с ПОУГ I стадии; 3-я — 50 пациентов с ПОУГ III стадии и СД; 4-я — 50 пациентов с ПОУГ III стадии; 5-я — 50 пациентов с СД. Кроме полного офтальмологического обследования, пациентам проведена спектральная оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография диска зрительного нерва (ДЗН) и макулы. Срок наблюдения составил 24 мес. **Результаты.** Наибольшее снижение максимально скорректированной остроты зрения отмечено у пациентов с СД + ПОУГ: за 1-й год наблюдения: I стадия — 10,29%, III стадия — 7,32%, в контрольных группах с изолированной ПОУГ I и III стадиями — 1,15 и 2,04 % соответственно, у пациентов с СД — 1,39%; за 2-й год — 14,71 и 14,63% при коморбидном течении заболевания и 1,15 и 4,08 % при отсутствии СД соответственно. Индекс MD в группе СД + ПОУГ I стадии через 12 мес достоверно снизился по сравнению с пациентами с ПОУГ I стадии на 5,05%, через 24 мес — на 12,12, 0,34 и 1,69% соответственно ( $p \leq 0,05$ ). В группах пациентов с коморбидным течением отмечены более низкие, чем в контрольных группах, показатели средней толщины слоя нервных волокон сетчатки:  $78,81 \pm 11,39$  мкм при I стадии ПОУГ и  $63,08 \pm 10,32$  мкм при III стадии. Аналогичная динамика отмечена для толщины и площади нейроретинального пояса, а также показателей экскавации ДЗН (объем и соотношение с/d). Не обнаружено значимой разницы в плотности перфузии ДЗН при ПОУГ I и III стадий на фоне СД с соответствующими контрольными группами при первом визите, но выявлена достоверно более низкая плотность сосудов у пациентов с начальной стадией ПОУГ и СД, чем у пациентов с изолированной глаукомой ( $0,39 \pm 0,04$  / мм и  $0,42 \pm 0,03$  / мм). По мере прогрессирования заболевания отмечено дальнейшее достоверное снижение средних показателей перфузии ДЗН и плотности сосудов (3-я группа:  $39,17 \pm 3,43$  % и  $0,33 \pm 0,03$  / мм). **Заключение.** Изучение динамики визо-функциональных, структурных и гемодинамических параметров зрительного нерва показало более быстрый темп прогрессирования глаукомной оптической нейропатии на фоне СД.

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; сахарный диабет; ОКТ-ангиография; плотность сосудов; плотность перфузии; диск зрительного нерва

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Фурсова А.Ж., Гусаревич О.Г., Гамза Ю.А., Дербенева А.С., Васильева М.А. Динамика функциональных, структурных и гемодинамических параметров диска зрительного нерва у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом при долгосрочном наблюдении. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 54-64. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-54-64>

# The changes of functional, structural and hemodynamic parameters of the optic disc in patients with primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus in long-term follow-up

Anzhella Zh. Fursova<sup>1, 2</sup> ✉, Olga G. Gusarevich<sup>1</sup>, Yuliya A. Gamza<sup>1, 2</sup>, Anna S. Derbeneva<sup>1, 2</sup>, Maria A. Vasilyeva<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

**Purpose:** to study the long-term changes of functional, structural, and hemodynamic parameters of the optic nerve in primary open-angle glaucoma (POAG) accompanied by diabetes mellitus (DM). **Material and methods.** The study involved 258 patients (258 eyes), which were divided into five groups: 1st group — 58 patients with stage I POAG and DM; 2nd group — 50 patients (50 eyes) with stage I POAG; 3rd — 50 patients with stage III POAG and DM; 4th — 50 patients with stage III POAG; 5th — 50 patients with DM. In addition to a complete ophthalmological examination, the patients underwent spectral optical coherence tomography (OCT), OCT angiography of the optic nerve head and macula. The observation period was 24 months. **Results.** The worst decrease in maximally corrected visual acuity was noted in patients with DM + POAG (groups 1 and 3): in 1 year of observation — stage I — 10.29%, stage III — 7.32%, in control groups with isolated POAG stages I and III, 1.15 and 2.04%, respectively, in patients with DM, 1.39%; in 2nd year — 14.71 and 14.63% with a comorbid course of the disease and 1.15 and 4.08% in the absence of DM, respectively. The MD index in the group DM + POAG stage I after 12 months was significantly lower compared to patients with stage I POAG (by 5.05%), after 24 months by 12.12, 0.34 and 1.69%, respectively ( $p \leq 0.05$ ). The groups of comorbid patients showed lower average thickness levels of the retinal nerve fibers layer than in the control groups:  $78.81 \pm 11.39 \mu\text{m}$  at stage I and  $63.08 \pm 10.32 \mu\text{m}$  at stage III. A similar pattern was noted for the thickness of the neuroretinal rim and its areas as well indicators of the optic disc excavation (volume and c/d ratio). No significant difference was noted in the density of the optic nerve disc perfusion in stages I and III POAG with DM against the respective control groups during the first visit, but we noted a significantly lower vascular density in patients with the initial stage of POAG and DM ( $0.39 \pm 0.04 / \text{mm}$ ) than in patients with isolated glaucoma ( $0.42 \pm 0.03 / \text{mm}$ ). As the disease progressed, there was a further significant decrease in the average indicators of optic nerve disc perfusion and vascular density (group 3:  $39.17 \pm 3.43\%$  and  $0.33 \pm 0.03 / \text{mm}$ ). **Conclusion.** The study of the changes of visual, functional, structural and hemodynamic parameters of the optic nerve showed a faster rate of progression of glaucomatous optic neuropathy if accompanied with DM.

**Keywords:** primary open-angle glaucoma; diabetes mellitus; OCT angiography; vessel density; perfusion density; optic nerve disc

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Fursova A.Zh., Gusarevich O.G., Gamza Y.A., Derbeneva A.S., Vasilyeva M.A. The changes of functional, structural and hemodynamic parameters of the optic disc in patients with primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus in long-term follow-up. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 54-64 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-54-64>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — хроническая прогрессирующая оптиконеуропатия, сопровождающаяся структурными и функциональными изменениями сетчатки и зрительного нерва, являющаяся лидирующей причиной необратимой слепоты и слабовидения.

Использование спектральной оптической компьютерной томографии (ОКТ) позволило обеспечить не только надежную визуализацию, но и количественную оценку клинически значимых изменений диска зрительного нерва (ДЗН) и стало золотым стандартом для оценки степени и скорости его повреждения при глаукоме [1]. При этом в некоторых исследованиях показана возможность ранней диагностики структурных изменений зрительного нерва и сетчатки в ходе прогрессии глаукомы при отсутствии определяемых при традиционной статической автоматической периметрии (САП) функциональных изменений [2–4]. Р. Ле и соавт. [5] доказали, что значимые изменения поля зрения у большинства пациентов обнаруживаются только при наличии выраженной потери ганглиозных клеток и атрофии слоя нервных волокон сетчатки.

Имеющиеся данные о влиянии сахарного диабета (СД) на клиническое течение ПОУГ, скорость, выраженность ее прогрессии представлены разрозненными, с участием небольшого количества пациентов, исследованиями, отсутствуют четкие критерии верификации диагностических параметров и результатов исследований. Использование современных технологий визуализации и структурного анализа дает возможность провести объективизацию и количественную оценку выраженности структурных повреждений и выработать алгоритмы оценки их динамики при ПОУГ. Расширение возможностей мультимодальной визуализации микроваскулярных и гемодинамических изменений ДЗН с повторяемыми и воспроизводимыми измерениями позволяет дополнить существующие структурные параметры и получить новые критерии оценки прогрессии глаукомного процесса. Комплексный анализ функциональных, структурных и гемодинамических характеристик и показателей ДЗН необходим для формирования целостного понимания особенностей течения заболевания, разработки алгоритмов мониторинга и своевременного выбора метода лечения в каждом конкретном случае.

**ЦЕЛЬ** исследования — изучение функциональных, структурных и гемодинамических изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с СД и ПОУГ.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 258 пациентов (258 глаз), разделенных на 5 групп: 1-я группа — 58 пациентов (58 глаз) с ПОУГ I стадии и СД; 2-я группа — 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ I стадии; 3-я — 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ III стадии и СД; 4-я — 50 пациентов (50 глаз) с ПОУГ III стадии; 5-я — 50 пациентов (50 глаз) с СД.

Период наблюдения составил 24 мес. Пациенты наблюдались с частотой один раз в 3 мес, но для обобщенного анализа проанализированы основные значимые результаты, полученные при первичном обследовании (1-й визит) и с интервалом в 12 и 24 мес (2-й и 3-й визиты). Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в таблице 1.

Критериями исключения являлись: максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) менее 0,3, сферический эквивалент рефракции более  $\pm 6,0$  дптр, ВГД на момент первой явки более 21 мм рт. ст., наличие иных (кроме ПОУГ) глазных заболеваний, выраженные помутнения хрусталика. Проявления диабетической ретинопатии (ДР) соответствовали непролиферативной стадии, пациенты с препролиферативной и пролиферативной ДР были исключены. За время наблюдения прогрессирования ДР ни у одного пациента не наблюдалось.

Пациенты 1, 3 и 5-й групп состояли на диспансерном учете у эндокринолога с диагнозом СД II типа, получали гипогликемическое лечение как пероральными препаратами, так и инсулином (в монотерапии или в комбинации). Уровень  $Hb_{A1c}$  оценивался по данным амбулаторных карт.

Полное офтальмологическое обследование пациентов включало визометрию, тонометрию по Маклакову, биомикроскопию, офтальмоскопию, гониоскопию, определение центральной толщины роговицы, стандартную автоматизированную периметрию по программе порогового теста 24-2 SITA — Standard (Humphrey Visual Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA).

ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА) проводили на аппарате Cirrus 5000 Angioplex (Carl Zeiss Meditec, Дублин,

Калифорния) с использованием протоколов сканирования: Optic disk cube  $200 \times 200$ , ONH Angiography  $4,5 \times 4,5$  mm.

Оценивали следующие показатели: среднюю толщину слоя нервных волокон сетчатки (Retinal Nerve Fiber Layer, RNFL) в области ДЗН, а также толщину RNFL по секторам, ширину нейроретинального пояса, площадь нейроретинального пояса (Rim area, RA), соотношение с/d, площадь экскавации, плотность перфузии (perfusion density, PD) и плотность сосудов (vessel density, VD) в перипапиллярной области (peripapillary PP), как общую, так и по секторам. Все показатели рассчитывались автоматически.

Оценка параметров радиального перипапиллярного сосудистого сплетения (РПС) в области ДЗН проводили с использованием протокола сканирования ONH Angiography  $4,5 \times 4,5$  mm от внутренней пограничной мембраны на глубину 100 мкм до задней границы слоя RNFL.

Для анализа отбирались только снимки ОКТ и ОКТА с оптимальным качеством изображения (мощность сигнала  $> 6/10$ ), исключались сканы с артефактами, связанными с движением глаз и ошибками сегментации.

**Статистический анализ.** Для обработки полученных данных использованы пакеты программ Office Std. 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Оценка значимости различия между группами проводилась непараметрическими методами при помощи U-критерия Манна — Уитни. Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости  $p = 0,05$ , т. е. различие считалось статистически значимым, если  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе исходных функциональных показателей (табл. 2) наиболее низкая МКОЗ отмечена у пациентов с СД и ПОУГ (при I стадии заболевания —  $0,68 \pm 0,23$  и  $0,87 \pm 0,13$  при отсутствии СД, при III стадии —  $0,41 \pm 0,13$  и  $0,49 \pm 0,14$  соответственно). Наибольшее значение  $Hb_{A1c}$  отмечено в группе СД + ПОУГ III стадии ( $8,41 \pm 1,07\%$ ). Статистически значимое повышение уровня ВГД зарегистрировано при сочетанном течении заболеваний с максимальным значением при далеко зашедшей глаукоме на фоне СД (при III стадии  $20,08 \pm 1,29$  мм рт. ст., при I —  $19,59 \pm 1,46$  мм рт. ст.), при этом в группе СД отмечено самое низкое значение ВГД ( $18,62 \pm 1,09$  мм рт. ст.). Индекс среднего отклонения све-

**Таблица 1.** Клинико-демографические характеристики пациентов (3-й визит)

**Table 1.** Clinical and demographic data of patients (3rd visit)

Признак/Parameter	Группа 1 Group 1 n = 58	Группа 2 Group 2 n = 50	p-level	Группа 3 Group 3 n = 50	Группа 4 Group 4 n = 50	p-level	Группа 5 Group 5 n = 50	p-level
Мужчины Male	20	27		25	22		17	
Женщины Female	48	23		25	28		33	
Возраст, лет Age, years	$67,4 \pm 6,4$	$62,9 \pm 8,4$	0,06	$63,3 \pm 7,3$	$69,4 \pm 7,4$	0,05	$61,1 \pm 6,3$	0,05
Длительность заболевания СД <sup>1</sup> , лет Diabetes duration <sup>1</sup> , years	$10,3 \pm 4,8$			$10,8 \pm 5,1$			$8,1 \pm 2,9$	0,05
$Hb_{A1c}$ , %	$8,2 \pm 1,9$			$8,6 \pm 1,0$			$7,8 \pm 1,4$	0,03
Длительность заболевания глаукомой, лет Glaucoma duration, years	$5,1 \pm 2,3$	$4,1 \pm 1,6$	0,05	$6,1 \pm 2,1$	$5,8 \pm 1,3$	0,02		
Центральная толщина роговицы, мкм Central corneal thickness, $\mu$ m	$548,6 \pm 31,3$	$552,1 \pm 29,2$	0,05	$550,0 \pm 29,9$	$550,0 \pm 29,9$	0,04	$549,7 \pm 29,4$	0,05

**Примечание.** n — количество глаз, <sup>1</sup> — длительность заболевания диабетом — период с момента установления диагноза эндокринологом,  $Hb_{A1c}$  — гликированный гемоглобин.

**Note.** n — number of eyes, <sup>1</sup> — diabetes duration was stated from the date of diagnosis made by endocrinologist,  $Hb_{A1c}$  — glycated hemoglobin.



точувствительности сетчатки (MD) в группе ПОУГ I стадии при наличии СД ( $-3,96 \pm 1,36$ ) также значимо отличался от контрольной группы ( $-2,95 \pm 1,18$  Дб). Наличие СД не оказало влияния на показатели светочувствительности сетчатки у пациентов с III стадией глаукомы, что, вероятно, связано с выраженными визо-функциональными и структурными нарушениями ( $-19,69 \pm 4,48$  и  $-18,72 \pm 2,32$  Дб соответственно). У пациентов с изолированным СД MD находился в пределах нормальных значений ( $-1,23 \pm 0,07$  Дб). Значение индекса поля зрения (VFI) у коморбидных пациентов достоверно отличалось от контрольных групп, но при далеко зашедшей ПОУГ разница была менее значимой, чем при начальной стадии (при I стадии —  $92,74 \pm 8,38$  и  $98,22 \pm 1,36\%$ , при III стадии —  $66,40 \pm 8,58$  и  $67,14 \pm 8,08\%$  соответственно).

При оценке гемодинамики ДЗН I и III стадий на фоне СД не обнаружено значимой разницы плотности перфузии с соответствующими контрольными группами ПОУГ и СД на первом визите, но выявлено достоверное снижение плотности сосудов у пациентов с ПОУГ начальной стадии при наличии СД ( $0,398 \pm 0,040$  / мм) по сравнению с пациентами с изолированной глаукомой ( $0,42 \pm 0,03$  / мм). По мере прогрессирования заболевания отмечено дальнейшее достоверное снижение средних показателей перфузии ДЗН и плотности сосудов: в 3-й группе эти показатели составили  $39,17 \pm 3,43$  и  $0,33 \pm 0,03$  / мм. В таблицах 3–5 представлена динамика изменения структурных и гемодинамических показателей ДЗН в группах исследования за период наблюдения.

Динамика структурных изменений ДЗН у пациентов с ПОУГ и СД отмечена во все сроки наблюдения. Скорость снижения RNFL в 1-й группе составила  $2,23$  мкм/год ( $-2,73\%$ ) в первый и  $2,76$  мкм/год ( $-3,38\%$ ) во второй год. У пациентов с ПОУГ III стадии на фоне СД за 24 мес потеря составила  $0,72$  мкм/год ( $-1,11\%$ ), но через 24 мес возросла вдвое: до  $1,78$  мкм/год ( $-2,74\%$ ). В контрольных группах изменения RNFL были статистически незначимыми.

Анализ топографической выраженности структурных изменений по секторам по итогам 2 лет наблюдения потери RNFL выявил, что более всего они были выражены в верхнем (S-Superior) и нижнем секторах (I-Inferior) во всех группах за исключением ПОУГ III стадии, где максимальное уменьшение толщины отмечено в назальном (N-Nasal) и височном (T-Temporal) секторах, что противоречит общепризнанному правилу ISNT и, вероятно, связано с выраженными структурными изменениями на данной стадии глаукомы.

Отрицательная динамика толщины и площади RA отмечена во всех группах, но у пациентов с изолированной ПОУГ через 24 мес динамика была менее выраженной по сравнению с группой пациентов с СД, где отмечено значимое снижение на  $1,76\%$ , что свидетельствует о нейродегенеративной природе диабета и развитии структурных изменений ДЗН независимо от наличия глаукомного процесса.

Анализ гемодинамических показателей обнаружил максимальное снижение перфузии ДЗН в группе ПОУГ I стадии на фоне СД:  $-0,83$  и  $-1,18\%$  за первый и второй год. В остальных группах изменение показателя было выражено слабее. При коморбидном течении заболевания снижение плотности перфузии отмечено в основном в верхнем, височном и нижнем сегментах, в контрольных группах оно было статистически незначимым.

Показательным является снижение плотности сосудов ДЗН (VD) у пациентов с СД (1-я группа:  $-1,51$  и  $-2,76\%$  за каждый год, 3-я группа:  $-1,2$  и  $-2,4\%$ , 5-я группа:  $-0,76$  и  $-1,83\%$  соответственно). При этом в нижнем сегменте за 2 года снижение плотности сосудов в 1-й и 3-й группах было

Таблица 2. Функциональные данные пациентов в динамике за 2 года (M ± SD)  
Table 2. Changes of functional parameter of patients over 2 years (M ± SD)

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 n = 58			Группа 2 Group 2 n = 50			Группа 3 Group 3 n = 50			Группа 4 Group 4 n = 50			Группа 5 Group 5 n = 50			p-level
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Визит Visit																
MКОЗ	0,68 ± 0,23	0,61 ± 0,20	0,58 ± 0,19	0,87 ± 0,13	0,86 ± 0,12	0,86 ± 0,12	0,41 ± 0,13	0,38 ± 0,08	0,35 ± 0,08	0,49 ± 0,14	0,48 ± 0,13	0,47 ± 0,14	0,72 ± 0,16	0,71 ± 0,16	0,69 ± 0,18	
BCVA	7,98 ± 1,76	8,10 ± 1,73	8,2 ± 1,8				8,41 ± 1,07	8,45 ± 1,05	8,58 ± 1,00				7,44 ± 1,01	7,81 ± 1,36	7,79 ± 1,35	0,05
ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	19,59 ± 1,46	20,47 ± 1,24	20,93 ± 1,44	18,34 ± 1,06	18,46 ± 0,97	18,56 ± 0,88	20,08 ± 1,29	20,86 ± 1,01	21,8 ± 1,3	19,68 ± 1,48	20,46 ± 1,37	20,70 ± 1,23	18,62 ± 1,09	19,13 ± 1,03	19,19 ± 0,94	0,05
MD, Дб MD, db	-3,96 ± 1,36	-4,16 ± 1,63	-4,44 ± 1,82	-2,95 ± 1,18	-2,96 ± 1,16	-3,00 ± 0,14	-19,69 ± 4,48	-19,87 ± 4,36	-20,95 ± 3,93	-18,72 ± 2,32	-18,02 ± 5,67	-18,80 ± 2,37	-1,23 ± 0,07	-1,21 ± 0,49	-1,22 ± 0,51	0,001
PSD, Дб PSD, db	2,74 ± 1,19	2,89 ± 2,09	2,93 ± 2,08	2,50 ± 1,19	2,50 ± 1,19	2,51 ± 0,18	8,68 ± 1,24	8,78 ± 1,15	9,11 ± 1,17	8,64 ± 1,98	8,65 ± 1,98	8,69 ± 2,01	2,26 ± 1,00	2,27 ± 0,81	2,27 ± 0,89	0,05
VFI, %	92,74 ± 8,38	92,05 ± 8,78	91,76 ± 8,99	98,22 ± 1,36	98,14 ± 1,29	98,01 ± 1,21	66,4 ± 8,6	63,94 ± 8,39	63,52 ± 7,74	67,14 ± 8,08	66,96 ± 7,97	66,78 ± 7,95	94,08 ± 5,81	93,54 ± 5,98	93,49 ± 6,01	0,05

Примечание. MD — среднее снижение светочувствительности сетчатки, PSD — стандартное отклонение паттерна, VFI — индекс поля зрения.  
Note. MD — deviation of the retinal light sensitivity, PSD — pattern-deviation, VFI — visual field index.

**Таблица 3.** Динамика функциональных показателей за 2 года ( $M \pm SD$ )  
**Table 3.** Dynamics of functional indicators for 2 years ( $M \pm SD$ )

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 n = 58		Группа 2 Group 2 n = 50		Группа 3 Group 3 n = 50		Группа 4 Group 4 n = 50		Группа 5 Group 5 n = 50											
	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year										
Визит Visit	-0,07	-10,29%	0,12	+1,50	-0,01	-1,15%	-0,03	-7,32%	-0,01	-2,04%	-0,01	-1,39%	0,37	+4,97	0,51	2,74%	0,01	0,44%	0,01	0,44%
МКОЗ BCVA	0,12	+6,84%	0,88	+4,49%	0,12	0,65%	0,04	0,48	0,78	3,88%	0,17	2,02	0,78	3,96%	0,78	3,96%	0,01	0,12%	0,01	0,12%
Hb <sub>A1c</sub> , %	0,22	+2,76	0,22	+2,76	0,22	1,20%	0,04	0,48	0,78	3,88%	0,17	2,02	0,78	3,96%	0,78	3,96%	0,01	0,12%	0,01	0,12%
ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	1,34	+6,84%	0,88	+4,49%	0,12	0,65%	0,04	0,48	0,78	3,88%	1,72	8,57%	0,78	3,96%	0,78	3,96%	0,01	0,12%	0,01	0,12%
MD, Дб MD, db	-0,48	-12,12%	-0,48	-12,12%	-0,01	0,34%	-0,18	0,91%	-0,18	0,91%	-1,26	6,40%	0,7	-3,74%	0,7	-3,74%	0,02	-1,63%	0,01	-0,81%
PSD, Дб PSD, db	0,15	+5,47%	0,15	+5,47%	0	0,00%	0,1	1,15%	0,1	1,15%	0,43	4,95%	0,01	0,12%	0,01	0,12%	0,01	0,44%	0,01	0,44%
VFI, %	-0,69	-0,74	-0,69	-0,74	-0,08	-0,08	-2,46	-3,70	-2,46	-3,70	-2,88	-4,34	-0,18	-0,18	-0,18	-0,18	-0,54	-0,54	-0,54	-0,54

**Примечание.** Различия показателей внутри каждой группы через 1 и 2 года, а также различия между группами статистически значимы,  $p < 0,05$ .  
**Note.** Differences of indicators within each group after 1 and 2 years, as well as differences between groups are statistically significant,  $p < 0,05$ .

в 2 раза значительнее, чем при изолированном СД (-2,03, -2,18 и -1,02% соответственно). В остальных секторах также отмечено достоверное снижение показателя при далеко зашедшей стадии глаукомы на фоне СД.

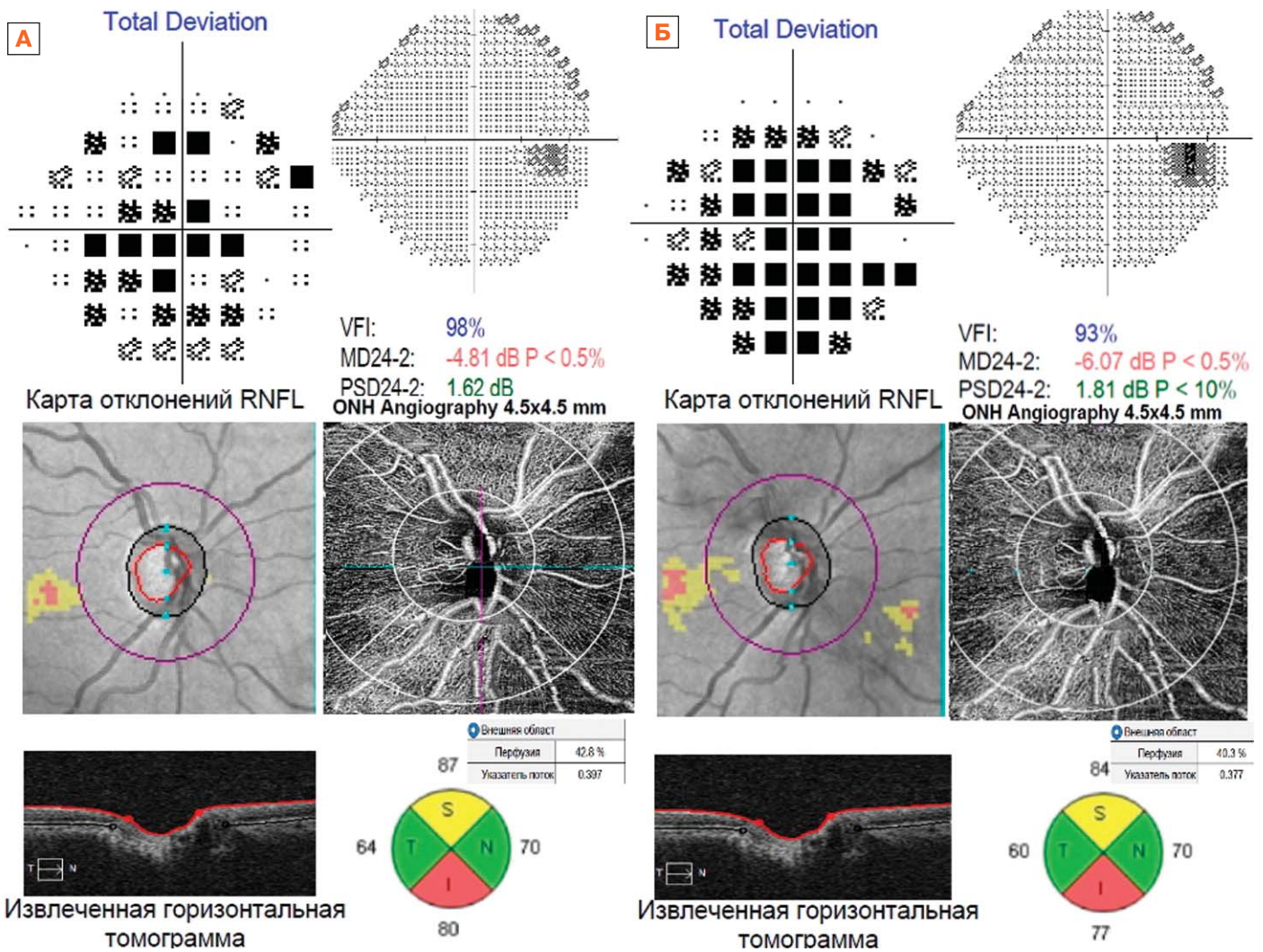
На рисунках 1, 2 представлены клинические примеры пациентов 1-й и 3-й групп.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При наблюдении пациентов с глаукомной оптической нейропатией (ГОН) для понимания скорости прогрессии глаукомы и определения влияния имеющихся сопутствующих заболеваний очень важна комплексная оценка функциональных, структурных и гемодинамических данных и их изменений с целью своевременной коррекции тактики ведения этих пациентов. В ранее проведенном нами исследовании отмечено снижение показателей МКОЗ, MD у пациентов с ПОУГ на фоне СД и наличие значимых структурных изменений параметров ДЗН и макулы с наибольшей выраженностью показателей при III стадии глаукомы [6]. Текущее наблюдение подтвердило ранее полученные в группе коморбидных пациентов результаты с сохранением выявленной тенденции по мере прогрессирования ГОН. Полученные нами данные (значимые морфофункциональные нарушения у пациентов с ПОУГ и СД, достоверно усугубляющиеся в долгосрочном наблюдении по сравнению с контрольными группами) согласуются с результатами опубликованных ранее исследований. Так, S. Komog и соавт. [7] показали, что снижение MD более 0,5 Дб/год увеличивает частоту прогрессирования на 53%. В нашем исследовании у коморбидных пациентов с начальной стадией глаукомы этот показатель составил 0,48 Дб/год, а при далеко зашедшей стадии был выше практически в 3 раза (1,26 Дб/год). K. Yoshikawa и соавт. [8] установили частоту прогрессирования при нормотензивной глаукоме (наблюдение более 6 лет) по периметрическим данным в 59% случаев при еще более низком среднем снижении индекса MD (0,32 Дб/год) по сравнению с контрольной группой (0,06–0,08 Дб/год). В исследовании Т.Ю. Агафоновой и соавт. [9] за 5–6-летний период наблюдения большинство пациентов с изолированной ПОУГ сохранили I стадию заболевания, тогда как у более чем половины пациентов группы ПОУГ и СД произошло прогрессирование ПОУГ с переходом как минимум во II стадию, несмотря на адекватное лечение и достижение целевого уровня ВГД. Наблюдение N. Apreutesei и соавт. за небольшим количеством пациентов (8 человек) с сочетанным течением ПОУГ и СД обнаружило гораздо более выраженное снижение MD — на 4,18 Дб по сравнению с группой пациентов с изолированной глаукомой, где снижение показателя составило 0,65 Дб [10]. Противоположные данные представлены A. Pantalon и соавт. [11], в исследовании которых за 24 мес скорость прогрессии не отличалась в группах с изолированной ПОУГ (-0,19 ± 0,78 Дб/год) и ПОУГ + СД (-0,18 ± 0,05 Дб/год) ( $p > 0,05$ ).

Уровень ВГД является наиболее важным фактором как для развития глаукомы, так и для ее прогрессирования, снижение ВГД на 20% по сравнению с исходным уровнем может замедлить прогрессирующее ухудшение показателей периметрии [8]. За период наблюдения нами не отмечено значимого повышения давления во всех группах, но отмечено, что у пациентов с ПОУГ на фоне СД средние показатели степени повышения были выше, чем в контрольных группах, что могло оказать влияние на динамику структурных и гемодинамических параметров ДЗН.

Оценка состояния ДЗН является важным инструментом для диагностики и мониторинга глаукомного процесса. Нами обнаружено значимое увеличение объема экскавации, соот-



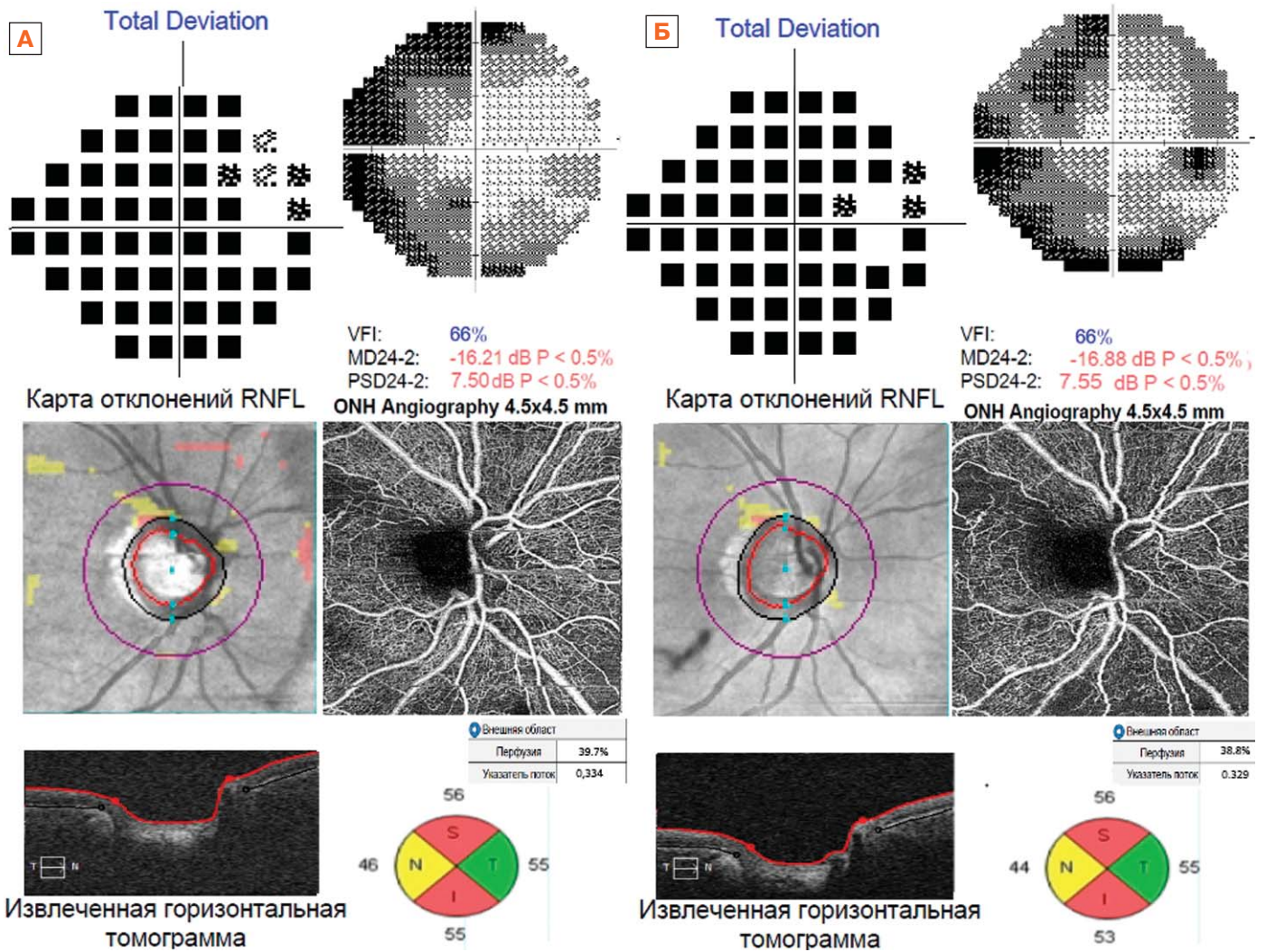
**Рис. 1.** Пациентка М., 71 год, правый глаз. А — результаты ОКТ при включении в исследование, Б — результаты через 2 года  
**Fig. 1.** Patient M., 71 years, right eye. А — OCT results at inclusion in the follow-up, Б — results in 2 years

ношения  $c/d$ , уменьшение показателей RA у коморбидных пациентов, что согласуется с данными S. Jeong и соавт. [12], установивших достоверное отличие экскавации у пациентов с ПОУГ ( $c/d = 0,72 \pm 0,07$ ) и СД ( $c/d = 0,61 \pm 0,10$ ), а также AUC (area under ROC curve, площадь под ROC-кривой) среднего отношения экскавации к диску (CDR), вертикальной CDR и объема экскавации ( $p < 0,001$ ) в группе коморбидных пациентов в случае слабого гликемического контроля. В литературе нам не удалось найти данные об изменениях RA и экскавации при ПОУГ и СД при долгосрочном наблюдении, однако R. Filek и соавт. [13] показали увеличение объема экскавации у пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) на фоне анти-VEGF терапии через 6 мес ( $0,094 \pm 0,100 \text{ мм}^3$ ,  $p = 0,02$ ), 12 мес ( $0,096 \pm 0,100 \text{ мм}^3$ ,  $p = 0,007$ ) и 24 мес ( $0,095 \pm 0,100 \text{ мм}^3$ ,  $p = 0,03$ ) по сравнению с исходным уровнем ( $0,089 \pm 0,100 \text{ мм}^3$ ), что позволяет предположить дополнительное повреждающее влияние антиангиогенной терапии на морфологические изменения в ДЗН в дополнение к вызванным ГОН.

По итогам 5 лет наблюдения пациентов с ПОУГ и компенсированным СД II типа (без развития ДР) Н. Ноу и соавт. [14] отметили в 2 раза меньшую среднюю скорость потери RNFL в группе ПОУГ + СД по сравнению с группой изолированного течения ПОУГ ( $-0,40 \text{ мкм/год}$  против

$-0,83 \text{ мкм/год}$  соответственно,  $p = 0,01$ ). Хотя в группе ПОУГ + СД была обнаружена более низкая скорость снижения среднего отклонения VF по сравнению с группой контроля, разница не была статистически значимой [14]. Мы получили противоположные данные о скорости потери средней толщины RNFL у пациентов с ПОУГ на фоне СД: зарегистрировано достоверное превышение показателей контрольных групп ( $-2,76$  и  $-1,78 \text{ мкм/год}$  против  $-0,62$ ,  $-0,2$  и  $-0,21 \text{ мкм/год}$  соответственно). Наибольшее снижение толщины выявлено в верхнем и нижнем секторах, что свидетельствует в пользу дополнительного влияния коморбидной патологии на течение глаукомной прогрессии. При изучении динамики RNFL у пациентов с ДМО, получающих анти-VEGF терапию, за 24 мес наблюдения отмечено двукратное уменьшение показателя в группе пациентов без глаукомы (13 против 7,8%), преимущественно в височном и назальном секторах (13,5 и 12,9%), тогда как при сочетанном течении заболеваний снижение показателя было характерным для верхнего (9,2%), нижнего (7,3%) и назального сегментов (7,9%) [15].

S. Gardiner и соавт. [16] установили корреляцию показателей — площади RA и RNFL, которые со временем линейно регрессировали у пациентов с ПОУГ ( $p = 0,025$  и  $p < 0,001$ ). Подобные исследования у пациентов с коморбид-



**Рис. 2.** Пациент П., 69 лет, правый глаз. А — результаты ОКТ при включении в исследование, Б — результаты через 2 года  
**Fig. 2.** Patient P., 69 years old, right eye. А — OCT results at inclusion in the follow-up, Б — results in 2 years

ным течением пока не проводились, хотя они представляют значительный интерес.

В исследовании E. Sohn и соавт. [17] установлена значительная прогрессирующая потеря RNFL (0,25 мкм/г) у пациентов с СД без ДР в период 4-летнего наблюдения независимо от уровня гликированного гемоглобина. В нашем исследовании потеря средней толщины RNFL в группах с коморбидным заболеванием составила в среднем 2,76 мкм/год при I стадии глаукомы и 1,78 мкм в год при III стадии, а в группе СД — 0,21 мкм/год при увеличении уровня Hb<sub>A1c</sub> на 2,76, 2,02 и 4,7% соответственно. Подтверждением потери RNFL при отсутствии ретинопатии и прогрессирующего снижения этого показателя по мере увеличения тяжести ДР является работа D. Ng и соавт. [18], в которой показано уменьшение толщины RNFL (95%-ный доверительный интервал, -0,93 мкм [-0,09; -1,85]).

Изучение гемодинамики ДЗН и ее изменений по мере течения ГОН представляется важным для объективной оценки скорости и выраженности прогрессии заболевания. Мы получили достоверное снижение плотности сосудов и плотности перфузии в группе пациентов с ПОУГ на фоне СД: так, по итогам 24 мес в 1-й группе отмечено снижение wVD на 2,76%, в 3-й группе — на 2,4%. По данным S. Moghimi и соавт. [19], снижение перипапиллярного wVD на 1%

соответствует увеличению скорости истончения RNFL на 0,06 мм/год ( $p = 0,031$ ), однако корреляционная связь между изменением плотности сосудов и скоростью потери RNFL была слабой ( $r = 0,033$ ).

Известно, что снижение ВГД способствует улучшению кровотока в сетчатке и зрительном нерве. Так, P. Zéboulon и соавт. показали, что через месяц после оперативного лечения по поводу глаукомы среднее снижение ВГД составило  $0,2 \pm 4,8\%$  (диапазон от 15,2 до 77,1%), а среднее увеличение плотности сосудов для перипапиллярной области —  $0,065 \pm 0,88\%$  ( $p = 0,788$ ) [20]. Оценка изменений гемодинамики на фоне коррекции медикаментозной терапии не проводилась в рамках данного исследования и может быть предметом дальнейшего изучения, поскольку представляет значимый практический и научный интерес. Ранее нами было показано снижение перфузии ДЗН на 3,3% в ответ на повышение ВГД: при I стадии ПОУГ — на 8,29 мм рт. ст. (45,9%) и при II стадии — на 8,42 мм рт. ст. (49%) через 5 мин после введения афлиберцепта. Снижение ВГД сопровождалось возвращением показателей перфузии к исходным значениям, плотность сосудов ДЗН после инъекции не претерпела статистически значимых изменений [21]. Наши результаты подтвердили наблюдения J. Wen и соавт. [22], обнаруживших снижение показателей перфузии ( $-0,04 \pm 0,07$ ;  $p = 0,03$ ),

**Таблица 4.** Структурные и гемодинамические показатели ДЗН в динамике за 2 года (M ± SD)  
**Table 4.** Structural and hemodynamic parameters of optic disc over 2 years (M ± SD)

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1			Группа 2 Group 2			Группа 3 Group 3			Группа 4 Group 4			Группа 5 Group 5			p-level
	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	1	2	3	
Визит Visit	81,57 ± 11,40	79,34 ± 11,36	78,81 ± 11,39	106,00 ± 22,65	105,64 ± 22,29	105,38 ± 22,30	64,86 ± 10,15	64,14 ± 10,25	63,08 ± 10,32	78,00 ± 11,28	77,92 ± 11,16	77,8 ± 10,98	96,5 ± 26,96	96,3 ± 23,43	96,29 ± 23,43	0,001
Средняя толщина RNFL, мкм Average RNFL thickness, μm	290,7 ± 161,3	288,7 ± 156,0	282,2 ± 148,2	418,3 ± 149,4	418,0 ± 149,4	417,6 ± 149,5	89,8 ± 25,3	88,56 ± 23,31	88,00 ± 24,04	175,30 ± 52,77	175,0 ± 52,7	174,70 ± 52,67	306,9 ± 157,9	306,6 ± 163,7	306,7 ± 163,7	0,05
RNFL височный, мкм RNFL temporal, μm	65,45 ± 12,64	64,39 ± 12,27	63,95 ± 12,03	72,12 ± 11,52	71,90 ± 11,43	71,46 ± 11,39	58,18 ± 11,22	57,80 ± 7,14	56,40 ± 6,99	71,78 ± 16,69	71,56 ± 16,53	71,28 ± 16,53	67,6 ± 10,29	66,52 ± 10,03	66,41 ± 10,04	0,002
RNFL нижний, мкм RNFL inferior, μm	92,89 ± 16,68	91,17 ± 16,58	90,67 ± 16,41	103,04 ± 16,62	102,66 ± 17,29	102,36 ± 17,30	59,78 ± 10,70	59,32 ± 9,76	58,20 ± 9,62	74,24 ± 12,37	74,00 ± 12,25	73,78 ± 12,25	93,22 ± 14,25	92,41 ± 15,35	92,39 ± 15,39	0,04
RNFL верхний, мкм RNFL superior, μm	64,91 ± 11,75	63,70 ± 11,84	63,10 ± 11,78	71,18 ± 11,40	70,98 ± 11,55	70,62 ± 11,56	55,38 ± 13,50	55,04 ± 12,15	53,78 ± 12,14	74,08 ± 13,66	73,98 ± 13,63	73,76 ± 13,56	65,88 ± 10,38	65,83 ± 10,32	65,81 ± 10,29	0,01
RNFL назальный, мкм RNFL nasal, μm	93,22 ± 13,36	93,12 ± 13,31	92,64 ± 12,85	106,54 ± 22,24	106,26 ± 22,16	106,14 ± 22,27	53,66 ± 12,31	53,14 ± 10,73	52,00 ± 10,49	52,62 ± 7,11	52,38 ± 7,04	52,12 ± 7,0	100,01 ± 18,25	99,98 ± 18,24	99,84 ± 18,19	0,02
RA volume, мм <sup>3</sup> RA volume, mm <sup>3</sup>	1,09 ± 0,20	1,04 ± 0,22	1,04 ± 0,22	1,29 ± 0,20	1,28 ± 0,21	1,28 ± 0,2	0,84 ± 0,21	0,83 ± 0,22	0,82 ± 0,2	0,97 ± 0,22	0,96 ± 0,20	0,97 ± 0,21	1,09 ± 0,19	1,07 ± 0,2	1,07 ± 0,2	0,02
Соотношение c/d c/d ratio	0,57 ± 0,21	0,6 ± 0,2	0,62 ± 0,20	0,46 ± 0,21	0,46 ± 0,20	0,46 ± 0,22	0,82 ± 0,19	0,82 ± 0,21	0,83 ± 0,2	0,72 ± 0,19	0,72 ± 0,21	0,71 ± 0,2	0,45 ± 0,21	0,45 ± 0,21	0,45 ± 0,21	0,05
Объем экскавации, мм <sup>3</sup> Excavation volume, mm <sup>3</sup>	0,40 ± 0,24	0,41 ± 0,24	0,42 ± 0,24	0,32 ± 0,21	0,32 ± 0,2	0,32 ± 0,21	0,72 ± 0,21	0,73 ± 0,23	0,74 ± 0,24	0,68 ± 0,22	0,68 ± 0,2	0,69 ± 0,21	0,31 ± 0,18	0,31 ± 0,17	0,31 ± 0,18	0,04
PP wiPD, %	43,16 ± 2,84	42,80 ± 3,15	42,65 ± 3,19	43,80 ± 3,12	43,9 ± 3,1	43,85 ± 3,09	39,17 ± 3,43	39,12 ± 3,39	38,82 ± 3,39	40,76 ± 3,67	40,74 ± 3,67	40,72 ± 3,68	43,1 ± 2,67	42,89 ± 2,95	42,79 ± 2,95	0,001
PD височный, % Temporal PD, %	44,45 ± 3,09	44,03 ± 4,10	43,87 ± 4,07	45,60 ± 3,37	45,57 ± 3,38	45,53 ± 3,39	40,19 ± 3,76	40,10 ± 3,66	39,66 ± 3,36	44,23 ± 4,57	44,22 ± 4,57	44,20 ± 4,57	44,7 ± 3,55	44,29 ± 3,68	44,26 ± 3,68	0,01
PD верхний, % Superior PD, %	41,15 ± 3,85	40,68 ± 4,05	40,59 ± 4,03	43,24 ± 4,11	43,18 ± 4,11	43,12 ± 4,10	35,64 ± 3,61	35,59 ± 3,61	35,13 ± 3,56	36,96 ± 4,08	36,95 ± 4,08	36,92 ± 4,09	41,15 ± 3,87	40,99 ± 4,13	40,87 ± 4,1	0,05
PD носовой, % Nasal PD, %	44,31 ± 3,33	44,01 ± 3,41	43,86 ± 3,38	45,34 ± 3,10	45,27 ± 3,11	45,2 ± 3,1	41,06 ± 3,35	40,90 ± 3,63	40,77 ± 3,40	41,43 ± 3,37	41,41 ± 3,38	41,37 ± 3,38	44,23 ± 3,42	44,02 ± 3,42	43,95 ± 3,5	0,002
PD нижний, % Inferior PD, %	42,43 ± 3,37	42,05 ± 3,78	41,93 ± 3,79	43,95 ± 3,12	43,90 ± 3,11	43,85 ± 3,09	37,51 ± 3,22	37,43 ± 3,18	37,04 ± 2,85	39,21 ± 6,36	39,19 ± 6,35	39,15 ± 6,36	42,18 ± 3,35	42,08 ± 3,69	41,82 ± 3,69	0,005
wiVD, мм wiVD, mm	0,398 ± 0,040	0,392 ± 0,040	0,387 ± 0,040	0,42 ± 0,03	0,42 ± 0,03	0,419 ± 0,030	0,334 ± 0,030	0,33 ± 0,03	0,326 ± 0,030	0,357 ± 0,030	0,357 ± 0,030	0,356 ± 0,030	0,393 ± 0,04	0,39 ± 0,04	0,389 ± 0,04	0,01
VD височный, мм Temporal VD, mm	0,396 ± 0,060	0,394 ± 0,060	0,389 ± 0,050	0,421 ± 0,040	0,42 ± 0,04	0,419 ± 0,040	0,323 ± 0,030	0,32 ± 0,03	0,315 ± 0,040	0,367 ± 0,040	0,367 ± 0,040	0,366 ± 0,040	0,392 ± 0,06	0,390 ± 0,06	0,389 ± 0,06	0,04
VD верхний, мм Superior VD, mm	0,393 ± 0,050	0,391 ± 0,050	0,386 ± 0,050	0,40 ± 0,06	0,399 ± 0,060	0,399 ± 0,060	0,331 ± 0,030	0,329 ± 0,030	0,324 ± 0,030	0,351 ± 0,030	0,351 ± 0,030	0,35 ± 0,03	0,389 ± 0,05	0,387 ± 0,05	0,386 ± 0,05	0,002
VD назальный, мм Nasal VD, mm	0,404 ± 0,040	0,401 ± 0,040	0,395 ± 0,040	0,42 ± 0,04	0,419 ± 0,040	0,418 ± 0,040	0,331 ± 0,040	0,326 ± 0,030	0,32 ± 0,04	0,352 ± 0,030	0,352 ± 0,030	0,351 ± 0,030	0,402 ± 0,04	0,399 ± 0,04	0,398 ± 0,04	0,05
VD нижний, мм Inferior VD, mm	0,395 ± 0,040	0,391 ± 0,040	0,387 ± 0,040	0,419 ± 0,030	0,418 ± 0,030	0,418 ± 0,030	0,321 ± 0,030	0,32 ± 0,03	0,314 ± 0,030	0,355 ± 0,040	0,355 ± 0,040	0,354 ± 0,040	0,392 ± 0,04	0,389 ± 0,04	0,388 ± 0,04	0,04

**Примечание.** Различия показателей внутри каждой группы через 1 и 2 года, а также различия между группами статистически значимы,  $p < 0,05$ .  
**Note.** Differences in indicators within each group after 1 and 2 years, as well as differences between groups are statistically significant,  $p < 0,05$ .

**Таблица 5.** Изменение структурных и гемодинамических показателей ДЗН за 2 года (M ± SD)  
**Table 5.** Changes of structural and hemodynamic indicators of optic disc over 2 years (M ± SD)

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1 n = 58		Группа 2 Group 2 n = 50		Группа 3 Group 3 n = 50		Группа 4 Group 4 n = 50		Группа 5 Group 5 n = 50						
	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year	через 1 год after 1 year	через 2 года after 2 year					
Период наблюдения Terms of follow-up	-2,23	-2,73%	-0,36	-0,34%	-0,72	-1,11%	-1,78	-2,74%	-0,08	-0,10%	-0,2	-0,21%	-0,21	-0,22%	
Средняя толщина RNFL, мкм Average RNFL thickness, µm	-1,06	-1,62%	-0,22	-0,31%	-0,38	-0,65%	-1,78	-3,06%	-0,22	-0,31%	-0,5	-0,70%	-1,08	-1,19	-1,76%
RNFL височный, мкм RNFL temporal, µm	-1,72	-1,85%	-0,38	-0,37%	-0,46	-0,77%	-1,58	-2,64%	-0,24	-0,32%	-0,46	-0,62%	-0,81	-0,83	-0,89%
RNFL нижний, мкм RNFL inferior, µm	-1,21	-1,86%	-0,2	-0,28%	-0,34	-0,61%	-1,6	-2,89%	-0,1	-0,13%	-0,32	-0,43%	-0,05	-0,08	-0,11%
RNFL верхний, мкм RNFL superior, µm	-0,1	-0,11%	-0,28	-0,26%	-0,52	-0,97%	-1,66	-3,09%	-0,24	-0,46%	-0,5	-0,95%	-0,03	-0,03	-0,17%
RNFL назальный, мкм RNFL nasal, µm	-2	-0,69%	-0,3	-0,07%	-1,24	-1,38%	-1,8	-2,00%	-0,3	-0,17%	-0,6	-0,34%	-0,3	-0,10%	-1,76%
RA, мкм RA, µm	-0,05	-4,59%	-0,01	-0,78%	-0,01	-1,19%	-0,02	-2,38%	-0,01	-1,03%	0	0,00%	-0,02	-1,83%	-0,11%
RA volume, мм <sup>3</sup> RA volume, mm <sup>3</sup>	0,03	5,26%	0	0,00%	0	0,00%	0,01	1,22%	0	0,00%	-0,01	-1,39%	0	0,00%	-0,17%
Соотношение c/d c/d ratio	0,01	2,50%	0	0,00%	0,01	1,39%	0,02	2,78%	0	0,00%	0,01	1,47%	0	0,00%	-0,07%
Объем экскавации, мм <sup>3</sup> Excavation volume, mm <sup>3</sup>	-0,36	-0,83%	0,1	0,23%	-0,05	-0,13%	-0,35	-0,89%	-0,02	-0,05%	-0,04	-0,10%	-0,21	-0,49	0,00
PP wiPD, % PD височный, % Temporal PD, %	-0,42	-0,94%	-0,03	-0,07%	-0,09	-0,22%	-0,53	-1,32%	-0,01	-0,02%	-0,03	-0,07%	-0,41	-0,92	-0,98
PD верхний, % Superior PD, %	-0,47	-1,14%	-0,06	-0,14%	-0,05	-0,14%	-0,51	-1,43%	-0,01	-0,03%	-0,04	-0,11%	-0,16	-0,39	-0,68
PD носовой, % Nasal PD, %	-0,3	-0,68%	-0,07	-0,15%	-0,16	-0,39%	-0,29	-0,71%	-0,02	-0,05%	-0,06	-0,14%	-0,21	-0,47	-0,63
PD нижний, % Inferior PD, %	-0,38	-0,90%	-0,05	-0,11%	-0,08	-0,21%	-0,47	-1,25%	-0,02	-0,05%	-0,06	-0,15%	-0,1	-0,24	-0,85
PP wiVD/мм / mm VD височный, мм Temporal VD, mm	-0,006	-1,51%	0	0,00%	-0,004	-1,20%	-0,008	-2,40%	0	0,00%	-0,001	-0,28%	-0,003	-0,76%	0,00
VD височный, мм Superior VD, mm	-0,002	-0,51%	-0,001	-0,24%	-0,003	-0,93%	-0,008	-2,48%	0	0,00%	-0,001	-0,27%	-0,002	-0,51%	0,00
VD верхний, мм Superior VD, mm	-0,002	-0,51%	-0,001	-0,25%	-0,002	-0,60%	-0,007	-2,11%	0	0,00%	-0,001	-0,28%	-0,002	-0,51%	0,00
VD назальный, мм Nasal VD, mm	-0,003	-0,74%	-0,001	-0,24%	-0,005	-1,51%	-0,011	-3,32%	0	0,00%	-0,001	-0,28%	-0,003	-0,75%	0,00
VD нижний, мм Inferior VD, mm	-0,004	-1,01%	-0,001	-0,24%	-0,001	-0,31%	-0,007	-2,18%	0	0,00%	-0,001	-0,28%	-0,003	-0,77%	0,00

**Примечание.** Различия показателей внутри каждой группы через 1 и 2 года, а также различия между группами статистически значимы,  $p < 0,05$ .  
**Note.** Differences in indicators within each group after 1 and 2 years, as well as differences between groups are statistically significant,  $p < 0,05$ .

плотности сосудов ( $-0,05 \pm 0,08$ ;  $p = 0,02$ ) через 30 мин при соответствующем увеличении среднего значения ВГД —  $40,3 \pm 13,0$  мм рт. ст. через  $6,5 \pm 1,8$  мин после инъекции у большинства пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение динамики визо-функциональных, структурных и гемодинамических параметров зрительного нерва у пациентов с ГОН на фоне СД представляет значительный клинический интерес. Ежегодный рост заболеваемости и распространенности сочетанного течения, их значимость в структуре инвалидности и слепоты в связи с выраженным изменением функциональных и структурных показателей сетчатки и зрительного нерва, высокой скоростью прогрессии ГОН определяют необходимость ранней своевременной мультимодальной диагностики и мониторинга с целью коррекции терапевтического лечения и возможного раннего хирургического вмешательства. В связи с отсутствием установленных нормативов ОКТА перфузии макулы и ДЗН, плотности сосудов вопрос создания соответствующей базы данных и методологии интерпретации степени отклонения параметров от средних нормальных значений является актуальным и требует дальнейшего изучения.

### Литература/References

1. *Abe R., Gracitelli C., Medeiros F.* The Use of Spectral-Domain Optical Coherence Tomography to Detect Glaucoma Progression. *The Open Ophthalmol. J.* 2015; 9 (Suppl. 1): 78–88. doi: 10.2174/1874364101509010078
2. *Piltz-Seymour J.R.* Laser Doppler flowmetry of the optic nerve head in glaucoma. *Surv. Ophthalmol.* 1999; 43 (Suppl. 1): 191–8. doi: 10.1016/s0039-6257(99)00053-3
3. *Deokule S., Vizzeri G., Boehm A., et al.* Association of visual field severity and parapapillary retinal blood flow in open-angle glaucoma. *J. Glaucoma.* 2010; 19 (5): 293–8. doi: 10.1097/IJG.0b013e3181b6e5b9
4. *Toshev A.P., Schuster A.K., Hassan S.N., et al.* Optical Coherence Tomography Angiography of optic disc in eyes with primary open-angle glaucoma and normal-tension glaucoma. *J. Glaucoma.* 2019; 28 (3 Mar.): 243–51. doi: 10.1097/IJG.0000000000001184
5. *Le P.V., Tan O., Chopra V., et al.* Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer, and visual field loss in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (6): 4287–95. doi: 10.1167/iops.12-11388
6. *Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Тарасов М.С., Васильева М.А., Дербенева А.С.* Сравнительное исследование структурных и микроциркуляторных параметров у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и сахарным диабетом. *Российский офтальмологический журнал.* 2020; 13 (3): 42–50. [*Fursova A.Zh., Gamza Y.A., Tarasov M.S., Vasil'eva M.A., Derbeneva A.S.* A comparative study of structural and microcirculatory parameters in patients with primary open-angle glaucoma and diabetes mellitus. *Russian ophthalmological journal.* 2020; 13 (3): 42–50 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-42-50>
7. *Komori S., Ishida K., Yamamoto T.* Results of long-term monitoring of normal-tension glaucoma patients receiving medical therapy: results of an 18-year follow-up. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 252 (12): 1963–70. <https://doi.org/10.1007/s00417-014-2767-3>
8. *Yoshikawa K., Santo K., Hizaki H., Hashimoto M.* Long-term progression of visual field defects and related factors in medically treated normal tension glaucoma. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 247–53. doi: 10.2147/OPTH.S146455
9. *Агафонова Т.Ю., Собянин Н.А., Гаврилова Т.В.* Прогрессирование первичной открытоугольной глаукомы при сахарном диабете 2-го типа: проблема коморбидности. *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2017; 1: 22–5. [*Agafonova T.Yu., Sobyenin N.A., Gavrilova T.V.* Progression of primary open-angle glaucoma in type 2 diabetes: comorbidity issue. *RMJ. Clinical ophthalmology.* 2017; 1: 22–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2017-17-1-22-25>
10. *Apreatesei N., Chiselita D., Motas O.* Glaucoma evolution in patients with diabetes. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2014; 118 (3): 667–74.
11. *Pantalon A., Feraru C., Chiselita D.* Short term evaluation of perimetric progression in patients with open angle glaucoma and diabetes. *Rev. Med. Chir. Soc. Med. Nat. Iasi.* 2016; 120 (1 Jan. — Mar.): 83–9.
12. *Jeong S., Park S., Chin H., Kim S., Kim N.* Spectral-Domain Optical Coherence Tomography features in open-angle glaucoma with diabetes mellitus and inadequate glycemic control. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57 (7): 3024–31. doi: 10.1167/iops.16-19457R1
13. *Filek R., Hooper P., Sheidow T., et al.* Two-year analysis of changes in the optic nerve and retina following anti-VEGF treatments in diabetic macular edema patients. *Clin. Ophthalmol.* 2019; 13 (Jul. 1): 1087–96. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S199758>
14. *Hou H., Shoji T., Zangwill L.M., Moghimi S.* Progression of primary open-angle glaucoma in diabetic and nondiabetic patients. *Am. J. Ophthalmol.* 2018; 189: 1–9. doi: 10.1016/j.ajo.2018.02.002
15. *Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Дербенева А.С., Васильева М.А.* Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136 (6): 183–92. [*Fursova A.Zh., Gamza Y.A., Derbeneva A.S., Vasil'eva M.A.* Anti-VEGF therapy of diabetic macular edema in patients with primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii.* 2020; 136 (6): 185–94 (In Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2020136062185
16. *Gardiner S., Boey P., Yang H., et al.* Structural measurements for monitoring change in glaucoma: comparing retinal nerve fiber layer thickness with minimum rim width and area. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56 (11 Oct.): 6886–91. doi: 10.1167/iops.15-16701
17. *Sohn E., van Dijk H., Jiao C.* Retinal neurodegeneration may precede microvascular changes characteristic of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2016; 113 (19): E2655–64. doi: 10.1073/pnas.1522014113
18. *Ng D., Chiang P., Tan G., et al.* Retinal ganglion cell neuronal damage in diabetes and diabetic retinopathy. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2016; 44 (4): 243–50. doi: 10.1111/ceo.12724
19. *Moghimi S., Zangwill L., Pentead R., et al.* Macular and optic nerve head vessel density and progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma. *Ophthalmology.* 2018; 125 (11): 1720–28. doi: 10.1016/j.ophtha.2018.05.006
20. *Zébulon P., Lévêque P., Brasnu E., et al.* A. Effect of surgical intraocular pressure lowering on peripapillary and macular vessel density in glaucoma patients: an Optical Coherence Tomography Angiography study. *J. Glaucoma.* 2017; 26 (5): 466–72. doi: 10.1097/IJG.0000000000000652
21. *Фурсова А.Ж., Гамза Ю.А., Васильева М.А., Дербенева А.С.* Влияние антиангиогенной терапии на гемодинамику зрительного нерва и макулярной области сетчатки у пациентов с диабетическим макулярным отеком и глаукомой. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова* 2021; 16 (1): 93–8. [*Fursova A.Zh., Gamza Y.A., Vasil'eva M.A., Derbeneva A.S.* Impact of antiangiogenic therapy on the hemodynamics of the optic disk nerve and macula in patients with diabetic macular edema and glaucoma. *Bulletin of Pirogov National medical surgical center.* 2021; 16 (1): 93–8 (in Russian)]. doi: 10.25881/BPNMSc.2021.33.54.016
22. *Wen J., Chen C., Rezaei K., et al.* Optic nerve head perfusion before and after intravitreal anti-vascular growth factor injections using Optical Coherence Tomography-based Microangiography. *J. Glaucoma.* 2019; 28 (3): 188–93. doi: 10.1097/IJG.0000000000001142

**Вклад авторов в работу:** А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Ю.А. Гамза, А.С. Дербенева — статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; О.Г. Гусаревич, М.А. Васильева — редактирование.

**Authors' contribution:** A.Zh. Fursova — design of the study, data processing, writing and editing the article; J.A. Gamza, A.S. Derbeneva — clinical examinations, data processing writing and editing the article; O.G. Gusarevich, M.A. Vasil'eva — editing the article.

*Поступила: 10.06.2021. Переработана: 15.06.2021. Принята к печати: 25.06.2021*

*Originally received: 10.06.2021. Final revision: 15.06.2021. Accepted: 25.06.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 5, Новосибирск, 630091, Россия

<sup>2</sup> ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

**Анжелла Жановна Фурсова** — д-р мед. наук, заведующая кафедрой офтальмологии<sup>1</sup>, заведующая офтальмологическим отделением<sup>2</sup>

**Ольга Геннадьевна Гусаревич** — д-р мед. наук, профессор кафедры офтальмологии<sup>1</sup>

**Юлия Александровна Гамза** — ассистент кафедры офтальмологии<sup>1</sup>, врач-офтальмолог<sup>2</sup>

**Анна Сергеевна Дербенева** — ассистент кафедры офтальмологии<sup>1</sup>, врач-офтальмолог<sup>2</sup>

**Мария Андреевна Васильева** — врач-офтальмолог<sup>2</sup>

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,  
anzhellafursova@yandex.ru

<sup>1</sup> Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospekt, Novosibirsk, 630091, Russia

<sup>2</sup> Novosibirsk State Region Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko str, Novosibirsk, 630087, Russia

**Anzhella Zh. Fursova** — Dr. of Med. Sci., head of chair of ophthalmology<sup>1</sup>, head of ophthalmology department<sup>2</sup>

**Olga G. Gusarevich** — Dr. of Med. Sci., professor of chair of ophthalmology<sup>1</sup>

**Julia A. Gamza** — assistant professor of chair of ophthalmology<sup>1</sup>, ophthalmologist<sup>2</sup>

**Anna S. Derbeneva** — assistant professor of chair of ophthalmology<sup>1</sup>, ophthalmologist<sup>2</sup>

**Maria A. Vasil'eva** — ophthalmologist<sup>2</sup>

**Contact information:** Anzhella Zh. Fursova,  
anzhellafursova@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-65-72>



# Central serous chorioretinopathy in uveitis patients after corticosteroid therapy: a report of 6 cases

Natalia Skvortsova<sup>1, 2</sup> ✉, Ioannis Papasavvas<sup>2</sup>, Carl P. Herbolt<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Posterior Eye Segment Diagnostics and Surgery Center, Moscow, Russian Federation

<sup>2</sup> Inflammatory and Retinal Eye Diseases, Centre for Ophthalmic Specialised Care, Lausanne, Switzerland  
nat.skvortsova@gmail.com

**Purpose.** To report central serous chorioretinopathy (CSCR) in uveitis patients. **Material and methods.** A retrospective chart review of uveitis patients seen in a time frame of 20 years at the Centre for Ophthalmic Specialised Care, Lausanne, Switzerland. The ophthalmic and systemic features are presented. **Results.** Out of 1793 uveitis patients followed at the Centre for Ophthalmic Specialised Care, 6 patients (0.3%) developed CSCR following corticosteroid therapy due to uveitis. The mean age of patients was  $40 \pm 13.4$  years, disease incidence was not associated with gender. In all 6 patients' clinical disease was unilateral but subclinical signs were present in all fellow eyes. The mean duration of corticosteroid therapy before CSCR had occurred was  $4.95 \pm 4.0$  months. The mean best-corrected visual acuity at the moment of CSCR was  $0.6 \pm 0.26$  and  $0.8 \pm 0.17$  after discontinuation of corticosteroids. Neurosensory retinal detachment and pigment epithelium detachment were observed in 3 eyes, respectively. During fluorescein angiography (FA), focal dye leakage and areas of alteration of RPE were observed in 6 out of 10 eyes. Diffuse hyperfluorescence of choroidal vessels observed by ICGA was detected in all eyes. **Conclusion.** Central serous chorioretinopathy should be suspected when functional and morphological deterioration occurs in uveitis patients receiving corticosteroid therapy with no signs of inflammation reactivation. This complication is extremely rare but serious condition which needs a prompt tapering and discontinuing of corticosteroids.

**Keywords:** uveitis; treatment; central serous chorioretinopathy; corticosteroids

**Conflict of interest:** The authors declare no conflict of interest.

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

**For citation:** Skvortsova N., Papasavvas I., Herbolt Jr C.P. Central serous chorioretinopathy in uveitis patients after corticosteroid therapy: a report of 6 cases. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 65-72 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-65-72>

## Центральная серозная хориоретинопатия у пациентов с увеитом после кортикостероидной терапии: шесть клинических случаев

Н.А. Скворцова<sup>1, 2</sup> ✉, И. Папасаввас<sup>2</sup>, К.П. Херборт<sup>2</sup> ✉

<sup>1</sup> Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза, ул. 2-я Владимирская, д. 2, стр. 2, Москва, 111123, Россия

<sup>2</sup> Центр специализированной офтальмологической помощи, отделение воспалительной и ретиальной патологии, ул. Шарль-Моннар, д. 6, 1003, Лозанна, Швейцария

**Цель работы** — описать случаи центральной серозной хориоретинопатии (ЦСХР) у пациентов с увеитом. **Материал и методы.** Представлен ретроспективный анализ, а также офтальмологические и системные особенности пациентов с увеитом, наблюдавшихся в период 20-летней работы Центра специализированной офтальмологической помощи в Лозанне (Швейцария). **Результаты.** Из 1793 пациентов с увеитом, наблюдавшихся в Центре, у 6 (0,3 %) после кортикостероидной терапии этого заболевания развилась ЦСХР. Средний возраст пациентов составлял  $40 \pm 13,4$  года, возникновение заболевания не имело связи с полом. У всех 6 пациентов выявлялись клинические признаки ЦСХР на одном глазу и субклинические на парном. Средняя продолжительность кортикостероидной терапии перед развитием ЦСХР составляла  $4,95 \pm 4,0$  месяцев. Средняя максимально скорректированная острота зрения на момент ЦСХР составляла  $0,6 \pm 0,26$  и  $0,8 \pm 0,17$  после прекращения кортикостероидной терапии. В 3 глазах наблюдалась соответственно нейросенсорная отслойка сетчатки и отслойка пигментного эпителия. В 6 глазах из 10 при флюоресцентной ангиографии выявлено фокальное просачивание красителя и зоны повреждения ретиального

пигментного эпителия. Во всех глазах отмечена диффузная гиперфлюоресценция хориоидальных сосудов, выявленная с помощью ангиографии с индоцианином зеленым. **Заключение.** При функциональном и морфологическом ухудшении у пациентов с увеитом, получающих кортикостероидную терапию, без признаков реактивации воспаления следует подозревать ЦСХР. Это крайне редкое, но серьезное осложнение, требующее незамедлительного снижения дозы и отмены кортикостероидов.

**Ключевые слова:** увеит; лечение; серозная хориоретинопатия; кортикостероиды

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Скворцова Н.А., Папасаввас И., Херборт К.П. Центральная серозная хориоретинопатия у пациентов с увеитом после кортикостероидной терапии: шесть клинических случаев. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 65-72. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-65-72>

Central serous chorioretinopathy (CRSC) was initially described in 1866 by Albrecht von Graefe who called the disease “recurrent central retinitis” [1]. Takashi Masuda examined 192 cases and gave the name of “central serous chorioretinitis” to the disease in 1917 [2]. CSCR is one of the causes of vision loss in middle-aged predominantly male patients. The disease is characterized by the detachment of neurosensory retina (NSRD) with or without pigment epithelial detachment (PED).

Fluorescein angiography (FA) usually reveals leakage sites, demonstrating “ink-plot” or “smokestack” pattern of hyperfluorescent diffusion in acute CSCR. Multiple leakage sites, retinal pigment epithelium (RPE) atrophy, and diffuse epitheliopathy are observed in chronic cases. Indocyanine green angiography (ICGA) findings comprise increased choroidal permeability which is manifested by areas of hyperfluorescence from the mid-phase of the angiogram on and diffuse late choroidal hyperfluorescence [3]. Optical coherence tomography (OCT) signs include subretinal fluid (neurosensory retinal detachment (NSRD), PED, and disturbances of RPE in chronic cases [4].

The aetiology of CSCR remains uncertain despite the numerous studies which have been published since 1866. The recent systematic review and meta-analysis have revealed several CRCS risk factors including systemic hypertension, steroid usage, sleep disturbance, autoimmune disease, psychopharmacologic medication use, and type-A behavior [5].

One theory considers a dysfunction of the RPE ion pump as a major reason of CSCR development leading to a reverse of fluid movement from the choroid to the retina [6].

However, more recently, CSCR has been included in the newly named group of pachychoroidal diseases [7]. The pathogenesis is thought to be triggered by cortisol and aldosterone which affect the autoregulation of the choroidal vasculature. S. Kuroda, et al. reported a diffusely thickened choroid in CSCR patients [8], while Y. Chung, et al. reported an increased Haller layer both in the affected eye and the unaffected fellow eye of CSCR patients [9]. Similar changes were noted by R. Agrawal et al., who showed that the choroidal vascularity index was higher in eyes with acute CSCR in comparison to healthy eyes and resolved CSCR eyes [10]. These findings strongly suggest that both choroidal vascular dilatation and hyperpermeability play a crucial role in the development of CSCR [11]. Hyperpermeable choroidal vessels are presumed to increase hydrostatic pressure in the choroid leading to the barrier dysfunction of the RPE and fluid accumulation between the RPE and the retina [3, 11].

High endogenous serum cortisol levels [12] or corticosteroid administration in any form, systemic or topical on skin or on oral, nasal and conjunctival mucosae, are two important promoters of CSCR, as shown in numerous studies [13–19]. A relation was found between high cortisol levels in Cushing’s syndrome and thickening of the choroid and between intravitreal dexamethasone and pachychoroid and CSCR development [20, 21], indicating that

the role played by corticosteroids in the development of CSCR was through choroidal thickening.

Diagnosis of corticosteroid induced CSCR is relatively straightforward but gets a little trickier when it occurs in uveitis cases receiving systemic corticosteroid therapy.

The AIM of this study was to report a series of uveitis patients that developed CSCR.

## MATERIAL AND METHODS

Medical charts of patients treated for uveitis and presenting CSCR were retrieved for retrospective analysis. Patients had had a complete work-up applied to patients with uveitis, comprising, in addition to routine features such as Snellen visual acuity, slit-lamp examination, applanation tonometry, and fundoscopy, laser flare photometry (LFP), computerized visual field (VF) testing, OCT, and dual FA and ICGA. The study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the Declaration of Helsinki (1964) and in accordance with the IRB of our institution authorizing retrospective, anonymous and non-interventional studies.

## RESULTS

Out of 1793 uveitis patients followed at the Centre for Ophthalmic Specialised Care during a period of twenty years, 6 patients (0.3%) developed CSCR under treatment. All of them had corticosteroids in their therapeutic regimen. The mean age (range) of patients (3 men/3 women) was  $40 \pm 13.4$  (17–57) years. The mean duration of corticosteroid therapy before CSCR had occurred was  $4.95 \pm 4.0$  months. The mean best-corrected visual acuity (BCVA) at the moment of CSCR diagnosis was  $0.6 \pm 0.26$ , whereas it was  $0.8 \pm 0.17$  at last follow-up ( $p = 0.05$ , Student’s *t* test). Patients demographics and clinical data are presented in Table 1.

Mean LFP values were  $44.7 \pm 91.4$  ph/ms showing medium inflammation (normal value of 4–6 ph/ms). OCT which was available in 4 patients (8 eyes) revealed NSRD in 3 eyes and small PEDs in 3 eyes as well. Concomitant NSRD and PED were observed in 1 eye. In 6 out of 10 eyes, focal dye leakage and areas of alteration of RPE were observed on FA. ICGA revealed diffuse hyperfluorescence of choroidal vessels in 10 out of 10 eyes (Table 2).

Three cases are briefly reported here.

*Case 1 (patient 1 on Table 1).* A 43-year-old Caucasian man with the diagnosis of birdshot retinochoroiditis (BRC) was given oral prednisone (1 mg/kg) and cyclosporine A (5 mg/kg) 2 years after the diagnosis because of worsening of the inflammatory eye condition. The diagnosis was based on the presence of papillitis, diffuse retinal vasculitis, pseudo-delay in retinal FA arteriovenous circulation time, massive fluorescein impregnation of the retina, and cystoid macular oedema. On ICGA multifocal dark dots present in the intermediate and late ICGA phases as well as fuzziness of choroidal vessels seen during the intermediate and late phases of ICGA were typical of BRC. The HLA-A29 antigen was present. For 2 years, the patient’s condition had remained relatively

stable without treatment, BCVA remaining at 1.0 for both eyes, and laser flare photometry not detecting a subclinical anterior chamber inflammation. Both eyes had a slight vitritis and their fundus showed scattered, punched-out creamy lesions. At the moment of

corticosteroid and immunosuppressive therapy administration, the BCVA of the left eye was 0.8 with an anterior chamber inflammation having increased (laser flare photometry for OS = 15.1 ph/ms but normal values for OD (5.1 ph/ms), and visual field deterioration was noted in both eyes. After 10 weeks of systemic treatment, BCVA in both eyes was again 1.0 and LFP decreased to 5.4 ph/ms in the left eye. However, a few months later the patient presented a decrease of vision to 0.4 in the left eye with inflammatory parameters under control on both sides. FA revealed a hyperfluorescent leaking point and ICGA showed a focal brightly hyperfluorescent spot that corresponded to the leakage area on FAG (Fig. 1). All these findings were compatible with CSRC. Therefore, prednisone was progressively tapered with improvement of visual acuity to 0.7 in the left eye. It is interesting to note that hyperpermeable (hyperfluorescent) choroidal vessels were already present on ICGA before corticosteroid administration. As explained hereunder uveitis entities with predominant choroidal inflammation are more prone to secondary CSRC.

*Case 2 (patient 3 on table 1).* A 47-year-old Caucasian man presented with photophobia and vision loss in the right eye. BCVA was 0.2 for the right eye, while BCVA was 0.8 for the left. LFP revealed anterior chamber inflammation (LFP OD: 49.4 ph/ms, OS: 21.2 ph/ms). Vitritis, snowballs, retinal scars,

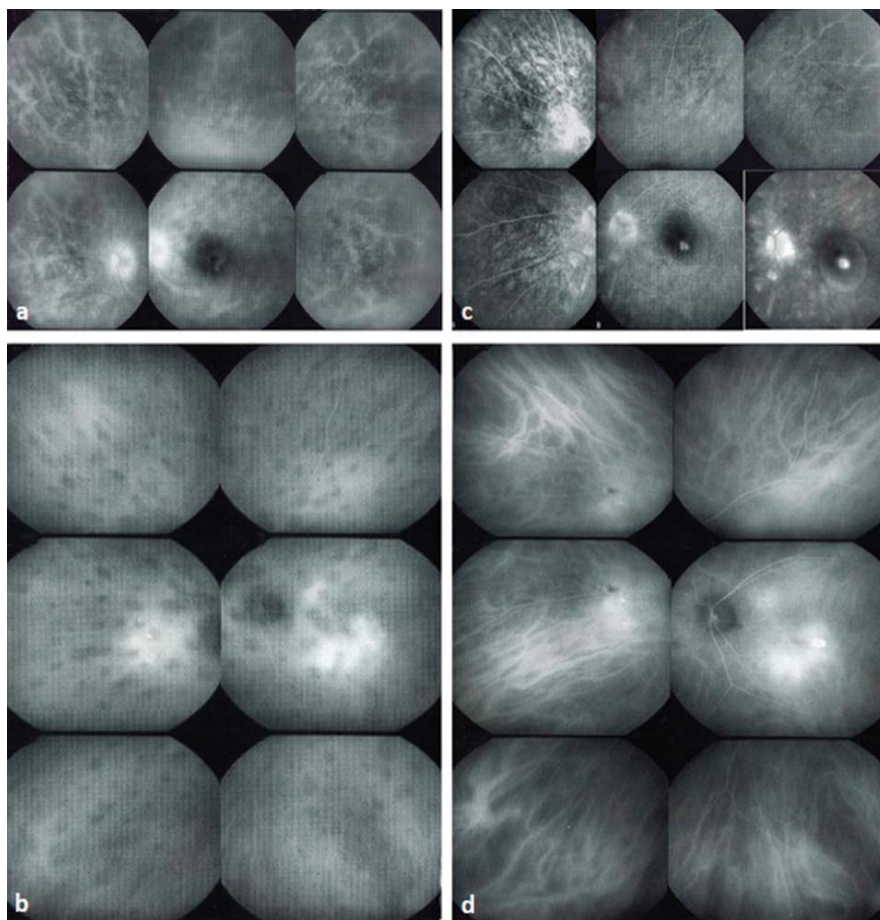
**Table 1.** Demographics and clinical data

Patient	Gender	Age	Diagnosis	Duration of corticosteroid treatment	BCVA at the moment of CSCR	BCVA at the last follow-up
1	M	43	BRC	10 weeks	0.4	0.7
2	F	35	VKH	2 months	0.9	0.7*
3	M	47	presumed TB	5 weeks	0.6	1
4	M	57	idiopathic	6 months	0.7	1
5	F	41	Scleritis, idiop.	6 months	0.2	0.6**
6	F	17	idiopathic	12 months	0.8	0.8

**Note.** BCVA — best corrected visual acuity, BRC — birdshot retinochoroiditis, VKH — Vogt — Koyanagi — Harada disease, TB — tuberculosis. \* — choroidal neovascularization successfully treated with intravitreal aflibercept injection, \*\* — after cataract surgery.

**Table 2.** Features of CSCR revealed by OCT, FAG, and ICGA

Features	Number of eyes
OCT	8 (4 patients)
Neurosensory detachment (NSRD)	3/8
Pigment Epith. Detachment (PED)	3/8
FA	10 (5 patients)
Focal dye leakage, areas of alteration of RPE	6/10
ICGA	10 (5 patients)
Hyperfluorescent leaking spot, diffuse hyperfluorescence of choroidal vessels	10/10



**Fig. 1.** Case 1. Birdshot Retinochoroiditis (left eye). (a) — FAG revealed diffuse retinal vasculitis and disc hyperfluorescence at the moment of birdshot retinochoroiditis diagnosis, (b) — ICGA revealed numerous hypofluorescent dark dots (HDDs) at the moment of birdshot retinochoroiditis diagnosis, (c) — FAG showed no signs of more active inflammation with decreased disc fluorescence, a dye leakage point, and signs of detachment of neurosensory retina at the moment of CSCR, (d) — ICGA showed decrease of HDDs, improved aspect of choroidal vessels with decreased fuzziness but hyperpermeable posterior pole choroidal vessels at the moment of CSCR [already present before corticosteroid administration (b)]

**Рис. 1.** Клинический случай 1. Ретинохориоидит Бирдшота (левый глаз). (а) — на момент постановки диагноза «ретинохориоидит Бирдшота» с помощью ФАГ выявляется диффузный ретикулярный васкулит и гиперфлюоресценция диска, (б) — на момент постановки диагноза «ретинохориоидит Бирдшота» ангиография с индоцианином зеленым выявила множественные гипофлюоресцентные темные пятна (HDDs), (с) — на момент постановки диагноза ЦСХР с помощью ФАГ не выявляются признаки более активного воспаления со снижением флюоресценции диска, точек просачивания красителя и признаков отслойки нейросенсорной сетчатки, (д) — на момент ЦСХР (непосредственно перед кортикостероидной терапией) ангиография с индоцианином зеленым показала снижение HDDs, улучшение вида хориоидальных сосудов с уменьшением нечеткости, но повышенную проницаемость хориоидальных сосудов в заднем полюсе (В)

and cystoid macular oedema were observed in the right eye. Mantoux — test showed a hyper-reaction with a skin papule size of 12 × 11 mm. The diagnosis of presumed tuberculous (TB)-related uveitis was posed. After administration of triple anti-TB therapy and oral prednisone (30 mg), BCVA improved to 1.0 in both eyes in 10 days. Five weeks later, the patient presented with a decreased BCVA to 0.6 (OD), while anterior chamber inflammation had substantially decreased (LFP RE: 18.1 ph/ms, LE: 9.3 ph/ms) under 20 mg of prednisone. The condition was interpreted as a recurrence of the inflammatory process and dosage of prednisone was raised up to 50 mg. 5 days later, the patient's condition did not change but laser flare photometry decreased slightly (16.0 ph/ms on the right eye). NSRD and PED were noted. Central serous chorioretinopathy was diagnosed and steroid treatment was discontinued. 6 months later, on the last follow-up, no signs of active inflammation were seen, BCVA was 1.0 on the right eye, and LFP remained stable at 21.7 ph/ms. LFP was very helpful to precisely follow intraocular inflammation and to avoid incriminating an increase in inflammation for a decrease in function caused by CSCR (Fig. 2, 3).

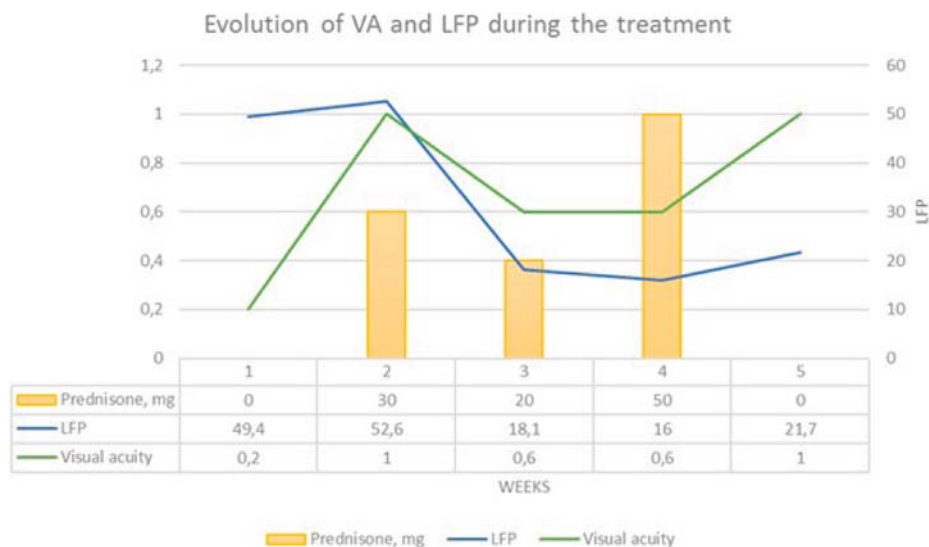
**Case 3 (patient 5 on table 1).** Inflammatory disorder had started with right-side episcleritis, myositis, scleritis, which was well controlled with local treatment in a 41-year-old Caucasian female. 4 years later scleritis had developed on the left side, and systemic corticosteroid treatment was administered. The following year, under the dose of 10 mg prednisone and methotrexate, uveitis developed on the left side. Immunosuppressive treatment was intensified (32 mg of prednisone with slow tapering plus 200 mg of azathioprine). 6 months later, the patient presented with vision deterioration in the right eye (under 24 mg of prednisone). BCVA was 0.2 for the right eye and 0.5 for the left eye, respectively. PED in the left eye (Fig. 4) was detected by FA and OCT suggestive of

CSCR. Corticosteroid therapy was stopped (following tapering during 3 months), anti-TNF-alpha therapy (Infliximab) was administered. 9 months later, the treatment regimen was azathioprine 200 mg/day, Infliximab every 6 weeks. At the last follow-up after cataract surgery, BCVA was 0.6 for the right eye and 0.5 for the left eye. LFP was 6.5 ph/ms for OD and 6.7 ph/ms for OS, respectively. OCT did not reveal NSRD nor PED in the right eye and FA did not reveal signs of papillitis nor vasculitis.

## DISCUSSION

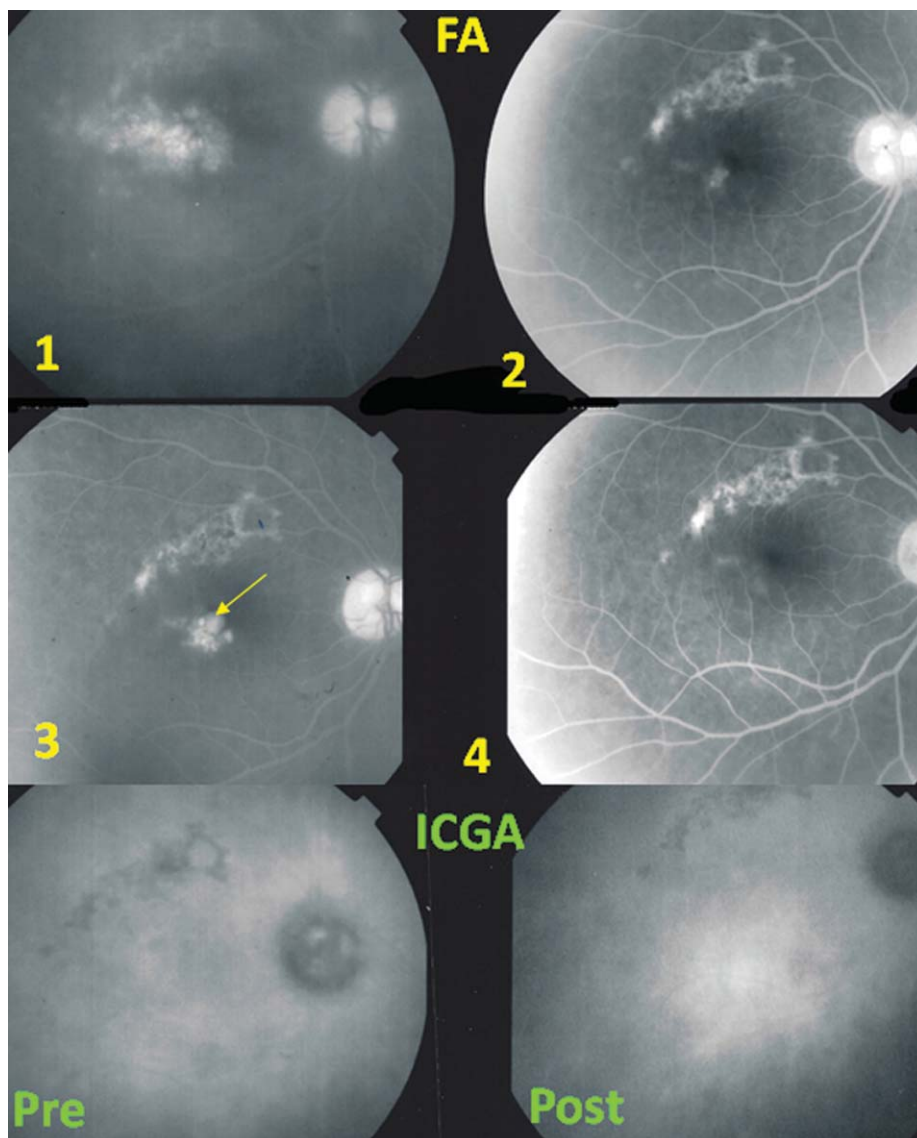
Glucocorticosteroid therapy remains the first-line treatment for the majority of ocular inflammatory diseases including uveitis. Use of systemic and local corticosteroids can be involved in CSCR development. However, reports on CSCR in posterior uveitis patients receiving corticosteroid therapy are limited [22–24, 25]. In our collective of 1793 cases of uveitis patients seen in our centre, 6 uveitis cases (0.3 %) treated with systemic corticosteroids developed CSCR. While CSCR development in autoimmune diseases has been reported often [15, 26], occurrence of CSCR in corticosteroid treated uveitis patients tends to be rare. In three of our six cases, inflammation involved the choroid. Predilection of CSCR for choroiditis entities has been reported previously [25].

Maculopathy associated with corticosteroid use was initially reported in 1966 [27]. I. Jain and K. Singh described a case of 42-year-old male with Reiter syndrome who had been treated with oral prednisone. A serous macular detachment occurred after 1 week of treatment; therefore, Jain and Singh associated this maculopathy with corticosteroid usage. CSCR induced by corticosteroids usage has less male predisposition than the idiopathic disease. The relationship between CSCR and corticosteroids is one of the most interesting aspect of the disease. Two large retrospec-



**Fig. 2.** Case 2. Tuberculous chorioretinitis. The crucial role of LFP to distinguish between functional impact of uveitis and CSCR. Parallel evolution of visual acuity (VA) and LFP values in the right eye of the patient in relation to the dose of prednisone (mg) (orange bars). At presentation (sector 1), LFP values are high and VA is low. Following administration of 30 mg of prednisone, VA increases to 1.0 and LFP values decrease substantially (sector 2). In sector 3 VA decreases again under 20 mg of prednisone with persistent low LFP values, due to CSCR lesions. In sector 4, prednisone is erroneously increased because decrease of function was attributed to uveitis instead of CSCR. VA is again increasing, only when prednisone is discontinued (sector 5) and CSCR signs regress

**Рис. 2.** Клинический случай 2. Туберкулезный хориоретинит. Ключевая роль лазерной фотометрии (ЛФ) в дифференциальной диагностике между функциональными нарушениями при увеите и ЦСХР. Параллельные изменения остроты зрения (ОЗ) и показателей ЛФ правого глаза пациента в зависимости от дозы преднизолона (мг) (оранжевые столбцы). Вначале (колонка 1) значения ЛФ высокие, ОЗ низкая. На фоне приема 30 мг преднизолона ОЗ растет до 1,0, а показатели ЛФ значительно падают (колонка 2). В колонке 3 ОЗ снова снижена при дозе преднизолона в 20 мг и низких показателях ЛФ вследствие ЦСХР. В колонке 4 указана высокая доза преднизолона, назначенного ошибочно, поскольку снижение функций было следствием увеита, а не ЦСХР. ОЗ вновь выросла только тогда, когда прекратили терапию преднизолоном (колонка 5), признаки ЦСХР также регрессировали



**Fig. 3.** Case 2. Tuberculous chorioretinitis. FA and ICGA signs of CSCR. Top four frames show the evolution of FA signs. (1) before dual antibiotic and prednisone therapy (cystoid macular oedema and disc hyperfluorescence); (2) good response to treatment; (3) new zone of macular hyperfluorescence (arrow) due to CSCR in a quiet eye; (4) resolution of CSCR after discontinuation of corticosteroids. Bottom two frames show evolution of ICGA signs. The left frame (pre) shows the right eye before therapy. Disc hyperfluorescence on ICGA (usually non fluorescent) indicates severe posterior inflammation. Right frame (post) shows situation after treatment, in particular corticosteroids, have been stopped. Persistent ICGA hyperfluorescence explained by residual pachychoroid

**Рис. 3.** Клинический случай 2. Туберкулезный хориоретинит. Признаки ЦСХР, выявленные с помощью ФАГ и ангиографии с индоцианином зеленым. Четыре верхних снимка показывают эволюцию показателей ФАГ: (1) перед комбинированной терапией антибиотиками и преднизолоном (цистоидный макулярный отек и гиперфлуоресценция диска); (2) положительный ответ на лечение; (3) новая зона гиперфлуоресценции макулы (стрелка) из-за ЦСХР в спокойном глазу; (4) отсутствие ЦСХР после отмены кортикостероидов. Два нижних снимка демонстрируют эволюцию показателей ангиографии с индоцианином зеленым. Левый снимок — правый глаз до терапии. Гиперфлуоресценция диска на ангиографии с индоцианином зеленым (обычно нефлуоресцентной) указывает на тяжелое воспаление в заднем отделе. Правый снимок показывает ситуацию после прекращения лечения, в частности кортикостероидами. Устойчивая гиперфлуоресценция объясняется остаточным пахихороидом

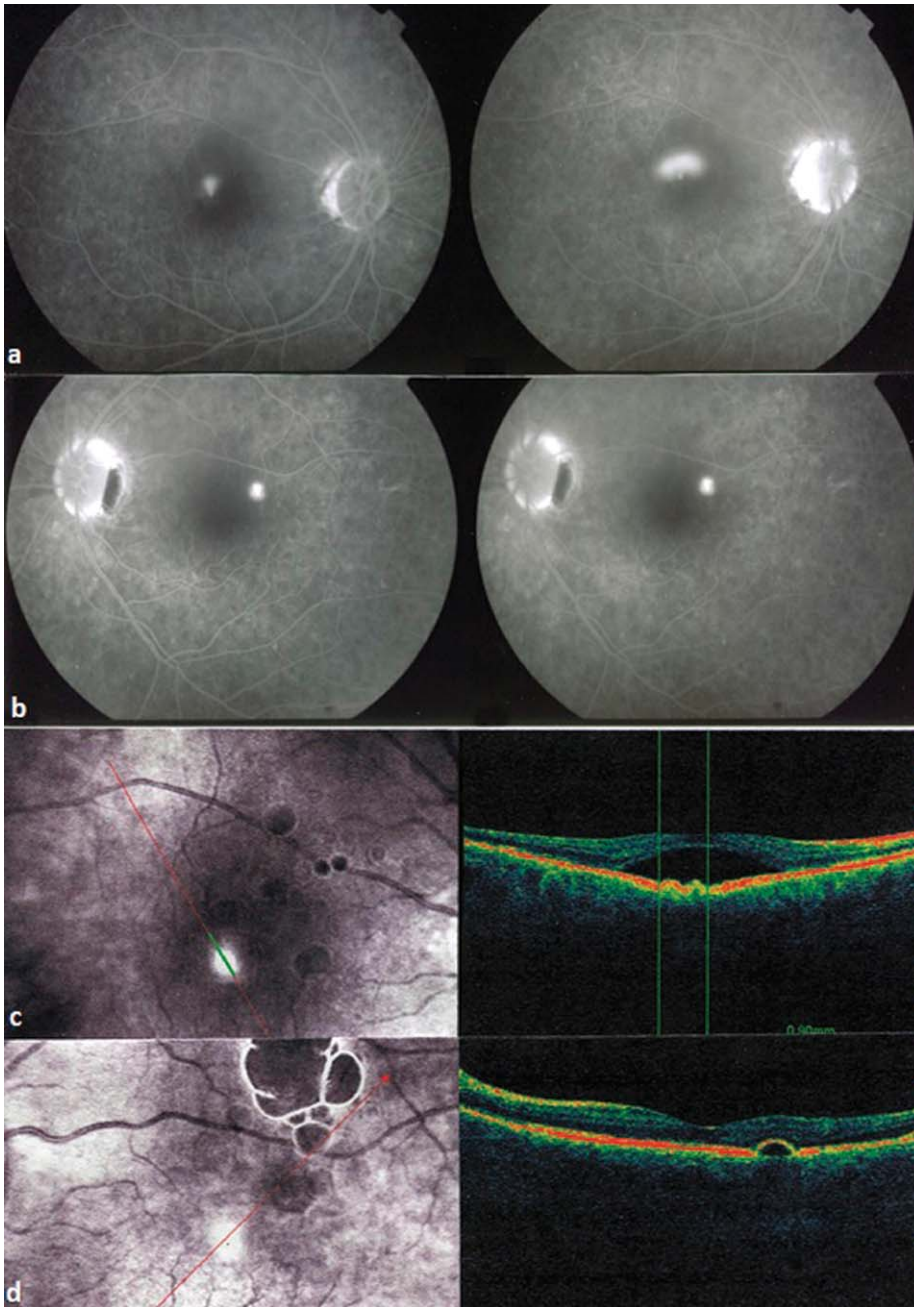
tive case-control studies with more than 200 participants were published in 1999 and 2004 and demonstrated the best evidence of association between CSCR development and corticosteroid usage [28, 29].

CSCR that develops in patients with uveitis represents a particular situation. Its diagnosis can be challenging as it may be confused with worsening of the pre-existing uveitis [24]. This is what occurred in case 2 of our series, leading to intensifying the corticosteroid treatment with exacerbation of CSCR as a consequence. Combining FA, ICGA, and OCT contributes substan-

tially to the diagnosis of CSCR during corticosteroid treatment of inflammatory eye diseases.

Laser flare photometry is another crucial investigation as it measures exactly intraocular inflammation and can so precisely exclude an inflammatory reactivation [30].

In this study, the strongest positive sign in the diagnosis of CSCR was choroidal hyperfluorescence due to hyperpermeable choroidal vessels revealed by ICGA (seen in 10 eyes out of 10, in one patient (2 eyes) ICGA was not performed). FA findings (focal dye leakage and areas of RPE alteration) and OCT findings (PED



**Fig. 4.** Case 3. Scleritis (a) FA showed a “smokestack” pattern of hyperfluorescent diffusion on the right eye (b) fa showed a point of dye leakage in the left eye, (c) — OCT revealed a detachment of neurosensory retina with RPE disturbance (small PEDs) in the right eye, (d) — OCT revealed small PED in the left eye

**Рис. 4.** Клинический случай 3. Склерит: (а) ФАГ показала картину гиперфлуоресцентной диффузии в виде «дымовой трубы» на правом глазу, (б) ФАГ выявила точку просачивания красителя в левом глазу, (с) на ОКТ видна отслойка нейросенсорной сетчатки с нарушением РПЭ (небольшие отслойки) в правом глазу, (д) на ОКТ видна небольшая отслойка пигментного эпителия в левом глазу

and NSRD) were helpful in the establishing the diagnosis of CSCR as well. Surprisingly, the simultaneous detachment of neurosensory retina and RPE was observed only in 1 eye.

There may be similarities between acute initial-onset Vogt — Koyanagi — Harada disease and bilateral CSCR. However, the ICGA and OCT patterns differ sufficiently to differentiate the diseases [31, 32].

The management of corticosteroid induced CSCR in posterior uveitis consists in diligent tapering of corticosteroid therapy and discontinuation associated with replacement by other immunosuppressive or immunomodulatory therapies [33]. If this is not sufficient, mineralocorticoid antagonists may be used as for idiopathic CSRC [34]. Indeed, glucocorticosteroid and mineralocorticoid receptors were shown to be co-expressed in the choroid and retina [35]. In our series we did not have to resort to mineralocorticoid antagonists, probably because the trigger of CSCR occurred through the glucocorticoid receptors or

through a weaker stimulation of mineralocorticoid receptors by glucocorticoids so that discontinuation of glucocorticosteroids was sufficient [36].

## CONCLUSION

Though the rate of CSCR among uveitis patients treated with corticosteroid therapy is rare, misinterpretation of CSCR as worsening of the uveitis is the pitfall to avoid. Indeed, this could lead to the vicious circle of increasing corticosteroids with its harmful consequences. Careful assessment of fundus appearance, laser-flare photometry, FA, ICGA, and OCT enable the clinician not to miss signs of CSCR. This disease should be borne in mind when vision deterioration occurs in uveitis patients under corticosteroid therapy with no signs of reactivating inflammation. It should lead the clinician to tapering and discontinuation of corticosteroids with replacement by other immunosuppressive agents, if necessary.

## References/Литература

1. Von Graefe A. Kurzere Abhandlungen. Notizen und casaistische Mittheilungen vermischten Inhalts: VI. Ueber Zentrale Recidivirende Retinitis. Albrecht Von Graefes Arch. Klein. Exp. Ophthalmol. 1866; 12: 211–5.
2. Masuda T. Central serous chorioretinitis. J. Jpn. Ophthalmol. Soc. (Nihon Ganka Gakkai Zasshi) 1917; 21: 777.
3. Spaide R.F., Hall L., Haas A., et al. Indocyanine green videoangiography of older patients with central serous chorioretinopathy. Retina. 1996; 16 (3): 203–13. doi: 10.1097/00006982-199616030-00004
4. Daruich A., Matet A., Dirani A., et al. Central serous chorioretinopathy: Recent findings and new physiopathology hypothesis. Prog. Retin. Eye Res. 2015; 48: 82–118. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.05.003.
5. Liu B., Deng T., Zhang J. Risk factors for central serous chorioretinopathy: a systematic review and meta-analysis. Retina. 2016; 36 (1): 9–19. doi: 10.1097/IAE.0000000000000837
6. Spitznas M. Pathogenesis of central serous retinopathy: A new working hypothesis. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1986; 224: 321–4. doi: 10.1007/BF02150023
7. Yanagi Y. Pachychoroid disease: a new perspective on exudative maculopathy. Jpn. J. Ophthalmol. 2020; 64: 323–37. doi: 10.1007/s10384-020-00740-5
8. Kuroda S., Ikuno Y., Yasuno Y., et al. Choroidal thickness in central serous chorioretinopathy. Retina. 2013; 33 (2): 302–8. doi: 10.1097/IAE.0b013e318263d11f
9. Chung Y.R., Kim J.W., Kim S.W., et al. Choroidal thickness in patients with central serous chorioretinopathy: assessment of Haller and Sattler layers. Retina. 2016; 36 (9): 1652–7. doi: 10.1097/IAE.0000000000000998
10. Agrawal R., Chhablani J., Tan K.A., et al. Choroidal vascularity index in central serous chorioretinopathy. Retina. 2016; 36 (9): 1646–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000001040
11. Yannuzzi L.A., Slakter J.S., Gross N.E., et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. Retina 2003; 23 (3): 288–98. doi: 10.1097/00006982-2003030600-00002
12. Lenk J., Sandner D., Schindler L., et al. Hair cortisol concentration in patients with active central serous chorioretinopathy is elevated — a pilot study. Acta Ophthalmol. 2019; 97 (4): e568–e571. doi: 10.1111/aos.13979
13. Chaine G., Haouat M., Menard-Molcard C., et al. Central serous chorioretinopathy and systemic steroid therapy. J. Fr. Ophtalmol. 2001; 24 (2): 139–46.
14. Thinda S., Lam K., Park S.S. Unintentional secondary exogenous corticosteroid exposure and central serous chorioretinopathy. Eye (Lond). 2015; 29 (4): 577–9. doi: 10.1038/eye.2014.328
15. Ricketti P.A., Unkle D.W., Cleri D.J., et al. Central serous chorioretinopathy secondary to corticosteroids in patients with atopic disease. Allergy Asthma Proc. 2015; 36 (2): 123–9. doi: 10.2500/aap.2015.36.3827
16. Ou-Yang P.B., Qi X., Zhu X.H., et al. Central serous chorioretinopathy: signal to reduce corticoid in renal transplant recipients? Transplant Proc. 2015; 47 (7): 2236–8. doi: 10.1016/j.transproceed.2015.07.017
17. Chang Y.S., Weng S.F., Wang J.J., et al. Temporal association between topical ophthalmic corticosteroid and the risk of central serous chorioretinopathy. Int. J. Environ. Res. Public Health 2020; 17 (24): 9455. doi: 10.3390/ijerph17249455
18. Nakatsuka A.S., Khanamiri H.N., Lam Q.N., et al. Intranasal corticosteroids and central serous chorioretinopathy: a report and review of the literature. Hawaii J. Med. Public Health. 2019; 78: 151–4.
19. Ge G., Zhang Yu, Zhang Yi, et al. Corticosteroid usage and central serous chorioretinopathy: a meta-analysis. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2020; 258 (1): 71–7. doi: 10.1007/s00417-019-04486-w
20. Abalem M.F., Machado M.C., Veloso Dos Santos H.N., et al. Choroidal and retinal abnormalities by optical coherence tomography in endogenous Cushing's syndrome. Front Endocrinol (Lausanne) 2016; 7: 154. doi: 10.3389/fendo.2016.00154
21. Ersoz M.G., Hocoaglu M., Muslunas I.S., et al. Development of pachychoroid pigment epitheliopathy and transformation to central serous chorioretinopathy after intravitreal dexamethasone implantation. Retin. Cases Brief Rep. 2018; Sept 26. doi: 10.1097/ICB.0000000000000820
22. Schalenbourg A., Leys A., De Courten C., et al. Corticosteroid-induced central serous chorioretinopathy in patients with ocular inflammatory disorders. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2002; 219 (4): 264–7. doi: 10.1055/s-2002-30660
23. Papadia M., Jeannin B., Herbolt C.P. Central serous chorioretinopathy misdiagnosed as posterior uveitis and the vicious circle of corticosteroid therapy. J. Ophthalmic Vis. Res. 2015; 10 (3): 303–8. doi: 10.4103/2008-322X.170352
24. Khairallah M., Kahloun R., Tugal-Tutkun I. Central serous chorioretinopathy, corticosteroids, and uveitis. Ocul. Immunol. Inflamm. 2012; 20 (2): 76–85. doi: 10.3109/09273948.2011.650776
25. Majumder P.D., Menia N., Sudharshan S., et al. Clinical profiles of uveitis patients developing central serous chorioretinopathy: an experience at a tertiary eye care center in India. Indian J. Ophthalmol. 2019; 67 (2): 247–51. doi: 10.4103/ijo.IJO\_831\_18
26. Pascual E.V., Martinez-Costa L., Santander F. Central serous chorioretinopathy and systemic corticosteroids in rheumatic diseases: report of three cases. BMC Musculoskelet Disord. 2015; 16: 378. doi: 10.1186/s12891-015-0843-4
27. Jain I., Singh K. Maculopathy: a corticosteroid side-effect. J. All India Ophthalmol. Soc. 1966; 14: 250–2.
28. Tittl M.K., Spaide R.F., Wong D., et al. Systemic findings associated with central serous chorioretinopathy. Am. J. Ophthalmol. 1999; 128: 63–8. doi: 10.1016/S0002-9394(99)00075-6
29. Haimovici R., Rumelt S., Melby J. Endocrine abnormalities in patients with central serous chorioretinopathy. Ophthalmology. 2003; 110 (4): 698–703. doi: 10.1016/S0161-6420(02)01975-9
30. Tugal-Tutkun I., Herbolt C.P. Laser flare photometry, a noninvasive, objective and quantitative method to measure intraocular inflammation. Int. Ophthalmol. 2010; 30 (5): 453–64. doi: 10.1007/s10792-009-9310-2
31. Shin W.B., Kim M.K., Lee C.S., et al. Comparison of the clinical manifestations between acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute bilateral central serous chorioretinopathy. Korean J. Ophthalmol. 2015; 29 (6): 389–95. doi: 10.3341/kjo.2015.29.6.389
32. Lin D., Chen W., Zhang H., et al. Comparison of the optical coherence tomographic characters between acute Vogt-Koyanagi-Harada disease and acute central serous chorioretinopathy. BMC Ophthalmol. 2014; 28: 14–87. doi: 10.1186/1471-2415-14-87
33. Takayama K., Obata H., Takeuchi M. Efficacy of adalimumab for chronic Vogt-Koyanagi-Harada disease refractory to conventional corticosteroids and immunosuppressive therapy and complicated by central serous chorioretinopathy. Ocul. Immunol. Inflamm. 2020; 28(3): 509–12. doi: 10.1080/09273948.2019.1603312
34. Bousquet E., Zhao M., Daruich A., et al. Mineralocorticoid antagonists in the treatment of central serous chorioretinopathy: review of the pre-clinical and clinical evidence. Exp. Eye Res. 2019; 187:107754. doi: 10.1016/j.xer.2019.107754
35. van Dijk E.H., Nijhoff M.F., de Jong E.K., et al. Central serous chorioretinopathy in primary hyperaldosteronism. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2016; 254 (10): 2033–42. doi: 10.1007/s00417-016-3417-8
36. Daruich A., Matet A., Dirani A., et al. Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. Prog. Retin. Eye Res. 2015; 48: 82–118. doi: 10.1016/j.preteyeres.2015.05.003

**Вклад авторов в работу:** К.П. Херборт — концепция и дизайн исследования, анализ литературы, написание статьи; Н.А. Скворцова, И. Папасаввас — анализ литературы, написание статьи.

**Authors' contribution:** Carl P. Herbolt Jr — is at the origin of the concept of the study, carried out the bibliographic research and the writing of the study; Natalia Skvortsova, Ioannis Pappasavvas — carried out the bibliographic research and the writing of the study.

Поступила: 19.01.2021. Переработана: 14.02.2021. Принята к печати: 15.02.2021

Originally received: 19.01.2021. Final revision: 14.02.2021. Accepted: 15.02.2021

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

<sup>1</sup> *Posterior Eye Segment Diagnostics and Surgery Center, 2 bld., 2, Vladimirskaia str., Moscow, 111123, Russia*

<sup>2</sup> *Inflammatory and Retinal Eye Diseases, Centre for Ophthalmic Specialised care, Rue Charles-Monnard 6, 1003 Lausanne, Switzerland*

**Natalia A. Skvortsova** — MD<sup>1,2</sup>

**Carl P. Herbort Jr** — MD, PD<sup>2</sup>

**Ioannis Papasavvas** — FEBOphth<sup>2</sup>

**Contact information:** Natalia A. Skvortsova,  
nat.skvortsova@gmail.com

Carl P. Herbort Jr,  
cph@herbortuveitis.ch

<sup>1</sup> *Центр диагностики и хирургии заднего отдела глаза, ул. 2-я Владимирская, 2, стр. 2, Москва, 111123, Россия*

<sup>2</sup> *Центр специализированной офтальмологической помощи, отделение воспалительной и ретиальной патологии, ул. Шарль-Моннар, д. 6, Лозанна, 1003, Швейцария*

**Наталья Андреевна Скворцова** — врач-офтальмолог<sup>1,2</sup>

**Иоаннис Папасаввас** — врач-офтальмолог<sup>2</sup>

**Карл П. Херборт мл.** — д-р медицины, профессор<sup>2</sup>

**Для контактов:** Наталья Андреевна Скворцова,  
nat.skvortsova@gmail.com  
Карл П. Херборт мл.  
cph@herbortuveitis.ch



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-73-77>



# Блокэксцизия иридоцилиарной меланомы смешанного строения. Клинический случай

Т.Ю. Матненко<sup>✉</sup>, О.И. Лебедев

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Лермонтова, д. 60, Омск, 644024, Россия

БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», ул. Лермонтова, д. 60, Омск, 644024, Россия

*В статье подробно рассмотрены особенности наблюдения и хирургического лечения пациента с установленным диагнозом «меланома радужки и цилиарного тела». Наличие признаков роста новообразования потребовало оперативного лечения, что позволило сохранить глаз как орган и его зрительные функции. Ультразвуковая биомикроскопия является современным информативным методом наблюдения новообразований иридоцилиарной зоны. Своевременно выполненная блокэксцизия дает хороший анатомический и функциональный результат.*

**Ключевые слова:** меланома радужки и цилиарного тела; ультразвуковая биомикроскопия; блокэксцизия

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Матненко Т.Ю., Лебедев О.И. Блокэксцизия иридоцилиарной меланомы смешанного строения. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 73-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-73-77>

## Block excision of mixed structure iridociliary melanoma. A clinical case

Tatyana Yu. Matnenko<sup>✉</sup>, Oleg I. Lebedev

Omsk State Medical University, 60, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia

V.P. Vykhodtsev Clinical Eye Hospital, 60, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia

tm501@mail.ru

*The paper describes the details of observation and surgical treatment of a patient with an established diagnosis of melanoma of the iris and ciliary body. The presence of neoplasm growth signs required a surgical treatment, which helped preserve the eye and its visual functions. Ultrasound biomicroscopy is a modern informative method for observing neoplasms of the iridociliary zone. A timely performed block excision provides a good anatomical and functional result.*

**Keywords:** melanoma of iris and ciliary body; ultrasound biomicroscopy; block excision

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Matnenko T.Yu., Lebedev O.I. Block excision of mixed structure iridociliary melanoma. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 73-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-73-77>

Уvealная меланома — злокачественное новообразование сосудистой оболочки, встречающееся в радужке, цилиарном теле и собственно сосудистой оболочке, имеет нейроэктодермальное происхождение. В Омске и Омской области ежегодно регистрируется от 0,6 до 1,0 случая меланомы сосудистой оболочки в год на 100 тыс. населения. Данный показатель не превышает показатель заболеваемости в Москве за последние 36 лет: 1,07 на 100 тыс. населения [1], а также среднестатистические показатели: заболеваемость меланомой сосудистой оболочки варьирует в диапазоне от 0,7 до 1,1 на 100 тыс. населения [2, 3]. Частота увеальных меланом на протяжении последних десятилетий остается стабильной [4]. Только в 5–8 % наблюдений меланома развивается в радужке. Опухоли радужки обладают низкой метастатической активностью [5]. Современный опыт лечения меланомы радужки свидетельствует о том, что прогноз для жизни и зрения является более благоприятным при меланоме сосудистой оболочки данной локализации. Согласно анализу таблицы жизни Каплана — Мейера, метастазирование происходит у 3 % пациентов через 5 лет после постановки диагноза, у 5 % — через 10 лет и у 10 % — через 20 лет. Прогностически неблагоприятными клиническими факторами возможного метастазирования меланомы радужки на момент первичной оценки являются более пожилой возраст пациента, повышенное внутриглазное давление, задний край опухоли или корень радужки (против средней зоны), экстраокулярное распространение и предварительное хирургическое лечение опухоли перед направлением (против наблюдения). Метод лечения (резекция, лучевая терапия или энуклеация) не влияет на риск метастазирования [6–8]. В радужке и цилиарном теле локализуется около 23 % всех опухолей сосудистой оболочки. До 84 % опухолей радужки имеют доброкачественную природу [9]. До начала 80-х годов XX в. энуклеация была единственным способом лечения меланомы радужки. Однако накопленный клинический опыт позволил перейти к блокэксцизии. Блокэксцизия — хирургическое лечение опухоли иридоцилиарной зоны, которое заключается в удалении опухоли вместе с прилежащими тканями единым блоком в виде иридэктомии, иридоциклоклерэктомии, циклохориоидсклерэктомии и иридоциклохориоидсклерэктомии с захватом окружающих здоровых тканей. В последние годы расширились показания к лучевой терапии при новообразованиях больших размеров в передних отделах сосудистой оболочки [10]. Небольшое количество клинических наблюдений пациентов с меланомой радужки в нашем регионе, а также индивидуальный характер течения заболевания не позволяют собрать обширный материал для статистического анализа результатов хирургических вмешательств. Клинические примеры позволяют оценить возможности технических средств наблюдения и органосохранного лечения пациентов с меланомой радужки при высоких зрительных функциях.

**ЦЕЛЬ** работы — проанализировать особенности лечения пациента с установленным диагнозом «меланома радужки и цилиарного тела».

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Представлен клинический случай блокэксцизии меланомы радужки и цилиарного тела смешанного строения у мужчины 70 лет. При профилактическом осмотре случайно выявлено новообразование радужки. Пациенту выполнены стандартные офтальмологические обследования: визометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия, тонометрия, периметрия, эхоскопия, гониоскопия, а также ультразвуковая биомикроскопия. В комплекс общеклинических

исследований вошли: рентгенография органов грудной клетки, магнитно-резонансная томография головного мозга, рентгенография грудного отдела позвоночника, ультразвуковое исследование внутренних органов (печень, желчный пузырь, поджелудочная железа, селезенка, почки), мультиспиральная компьютерная томография брюшной полости. Ниже приведены наиболее значимые результаты исследования в динамике.

*Первый визит.* У пациента 70 лет при профосмотре случайно выявлено новообразование радужки правого глаза. Визометрия: 29.12.2016 OD = 0,9 н/к; OS = 0,8 н/к.

Биомикроскопия: радужка зеленой окраски, новообразование на 3–4 ч, темно-коричневого цвета, зрачок смещен в сторону новообразования. Гониоскопия: угол передней камеры открыт, новообразование проминирует, прикрывает элементы угла на 4 ч. Сосуды на его поверхности не определяются. Бесконтактная тонометрия: 11,3/17,7 мм рт. ст. По данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) на 4 ч выявляется новообразование (н/о) радужки, распространяющееся в угол передней камеры (УПК) размером 1,19 × 1,31 мм. Данных за распространение в цилиарное тело не выявлено. Эхоскопия (В-сканирование) — без патологии. По результатам обследований пациенту предложено хирургическое лечение — блокэксцизия, от которого он категорически отказался, но согласился прийти на контроль.

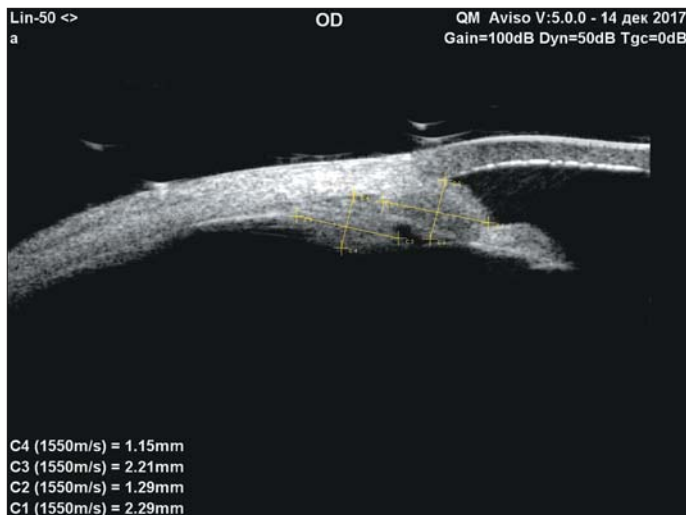
*Второй визит* (2 мес от начала наблюдения). Клиническая картина сохраняется прежней. Пациент выполнил общеклинические обследования. Признаков метастазирования не выявлено. 16.02.2017 Visus OD = 0,9 н/к, OS = 0,8 н/к. УБМ: на 4 ч н/о радужки размером 0,97 × 1,52 мм, распространяющееся в УПК. Данных за распространение в цилиарное тело не выявлено. При оценке данных УБМ на основании стабильных размеров новообразования выдвинуто предположение о доброкачественном характере процесса: невис радужки под вопросом. Эхоскопия — без патологии.

*Третий визит* (8 мес от начала наблюдения). 11.08.2017 Visus OD = 0,9–1,0, OS = 0,6–0,7. Биомикроскопически н/о немного увеличилось в размерах. УБМ: на 4 ч н/о радужки размером 1,12 × 2,52 мм, распространяющееся в УПК (рис. 1), с гетерогенной структурой. Невозможно исключить распространение в цилиарное тело. Эхоскопия — без патологии. Поскольку новообразование увеличивается в размерах, с пациентом проведена беседа о вероятном злокачественном характере опухоли. Пациент категорически не согласен на хирургическое вмешательство.

*Четвертый визит* (16 мес от начала наблюдения). 12.04.2018 Visus OD = 0,8–0,5 = 1,0, OS = 0,6–0,75 = 0,9. УБМ: на 4 ч н/о в радужке, УПК и цилиарном теле размером 1,37 × 2,72 мм; 2,35 × 4,53 мм с нечеткими границами, с гетерогенной структурой (рис. 2). Эхоскопия — без патологии. Рост новообразования стал очевиден, и пациент согласился на хирургическое вмешательство.

На момент госпитализации (15.05.2018) Visus OD = 1,0, OS = 1,0. Биомикроскопически определяется н/о у корня радужки на 3–4 ч, прикрывающее УПК. Так как по данным УБМ определялось распространение новообразования в цилиарное тело, при планировании вмешательства необходимо было обеспечить доступ к цилиарному телу.

*Ход операции.* 16.05.2018 проведена блокэксцизия н/о радужки и цилиарного тела. Вмешательство выполнено под нейролептаналгезией с управляемой гипотонией, которая позволяет избежать интраоперационного кровотечения и выпадения стекловидного тела при иссечении цилиарного тела.



**Рис. 1.** Ультразвуковая биомикроскопия (Aviso V 5.0) иридоцилиарной зоны. 3-й визит

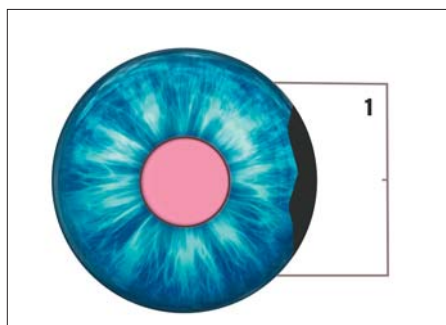
**Fig. 1.** Ultrasonic biomicroscopy (Aviso V 5.0) of the iridociliary zone. 3<sup>rd</sup> visit

Обработка операционного поля обычная. Глазное яблоко взято на держалку через внутреннюю прямую мышцу, что обеспечило ротацию кнаружи, открыло возможность доступа на 3 ч. Конъюнктива отсечена от лимба с 2 до 5 ч. Надрез склеры на ½ глубины для формирования поверхностного лоскута (рис. 3).

Сформирован лоскут основанием к лимбу до прозрачных слоев. Далее выполнена насечка у лимба для формирования доступа в переднюю камеру и перпендикулярный разрез для доступа к цилиарному телу в проекции новообразования (рис. 4).

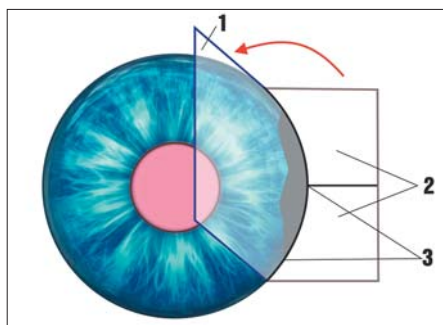
При сформированном доступе открывается возможность визуальной оценки новообразования и его иссечения (рис. 5).

Новообразование иссечено в пределах здоровых тканей. Захват инструментами иссекаемого материала осуществлялся в области неизмененных тканей. Выполнена иридоциклоэктомия с частичным иссечением глубокого слоя склеры в области вершины новообразования.



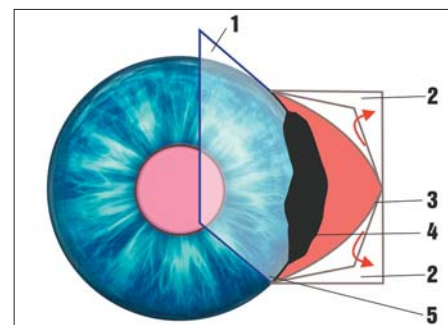
**Рис. 3.** Схема формирования поверхностного склерального лоскута (1)

**Fig. 3.** Scheme of the superficial scleral flap formation (1)



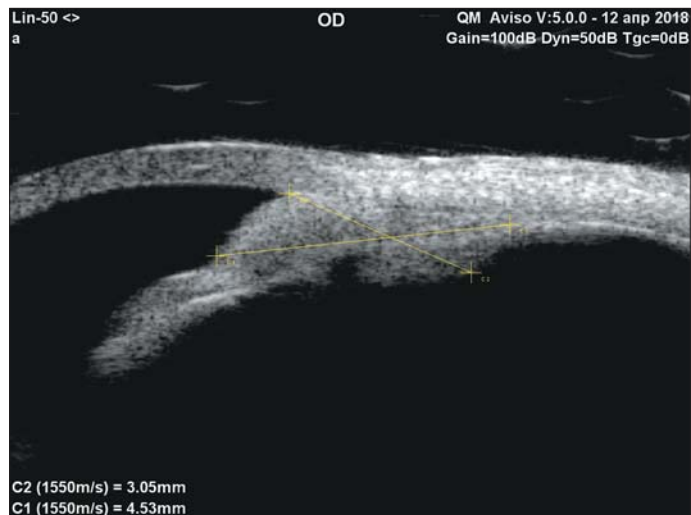
**Рис. 4.** Схема формирования надрезов глубокого склерального лоскута: 1 — поверхностный склеральный лоскут, 2 — глубокий склеральный лоскут, 3 — надрезы глубокого склерального лоскута

**Fig. 4.** Scheme of the formation of incisions in the deep scleral flap: 1 — superficial scleral flap, 2 — deep scleral flap, 3 — incisions of the deep scleral flap



**Рис. 5.** Схема раскрытия зоны новообразования. 1 — поверхностный склеральный лоскут, 2 — глубокий склеральный лоскут, 3 — надрезы глубокого склерального лоскута, 4 — новообразование радужки и цилиарного тела, 5 — корень радужки

**Fig. 5.** Scheme of the neoplasm zone opening: 1 — superficial scleral flap, 2 — deep scleral flap, 3 — incisions of the deep scleral flap, 4 — neoplasm of the iris and ciliary body, 5 — the root of the iris

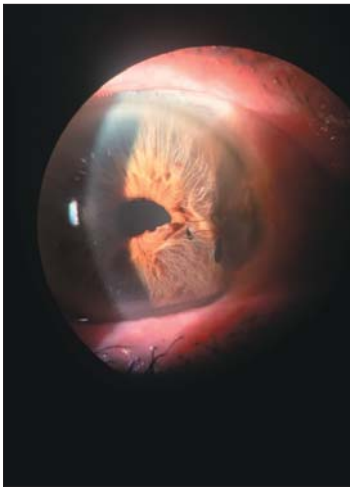


**Рис. 2.** Ультразвуковая биомикроскопия (Aviso V 5.0) иридоцилиарной зоны. 4-й визит

**Fig. 2.** Ultrasound biomicroscopy (Aviso V 5.0) of the iridociliary zone. 4<sup>th</sup> visit

По поводу сформировавшейся большой колобомы выполнена пластика радужки. Наложено 2 узловых шва нейлон 10-0. Операционная рана ушита послойно: 2 шва шелк 8-0 на глубокие слои, 7 швов 8-0 на поверхностные слои склеры, 4 шва на конъюнктиву. Иссеченный материал направлен на гистологическое исследование. Заключение от 24.05.2018: «В объеме доступного исследованию материала обнаружены структуры злокачественной меланомы смешанного строения. Новообразование иссечено в пределах здоровых тканей».

*При выписке:* Visus OD = 0,3–1,0 = 0,6, P<sub>0</sub> = 12,0/15,0 мм рт. ст. Ранний послеоперационный период протекал без осложнений на фоне стандартной противовоспалительной терапии (рис. 6). В послеоперационном периоде (18 мес) пациент находился под наблюдением с периодичностью визитов один раз в 3 мес. Острота зрения сохраняется в пределах 0,6–0,7 с небольшой миопической коррекцией. 20.11.19 Visus OD = 0,3–3,0 = 0,6. Признаков рецидива новообразования нет (рис. 7, 8).



**Рис. 6.** Биомикроскопия правого глаза. Состояние после блокэксцизии. 7-й день после операции  
**Fig. 6.** Biomicroscopy of the right eye. Block excision: the 7<sup>th</sup> day after surgery



**Рис. 7.** Ультразвуковая биомикроскопия (Aviso V 5.0) иридоцилиарной зоны. 18 мес после операции  
**Fig. 7.** Ultrasound biomicroscopy (Aviso V 5.0) of the iridociliary zone. 18 months after surgery



**Рис. 8.** Биомикроскопия правого глаза. Контрольный визит. 18 мес после блокэксцизии  
**Fig. 8.** Biomicroscopy of the right eye. Check-up visit. 18 months after block excision

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данный клинический пример иллюстрирует наблюдение пациента с гистологически установленным диагнозом «меланома смешанного строения» в течение 34 мес. Согласие пациента на хирургическое вмешательство было получено через 16 мес от начала наблюдения. За период наблюдения менее 1,5 года новообразование увеличилось в размерах и распространилось в цилиарное тело, что существенно изменило план оперативного лечения. Раннее хирургическое вмешательство могло бы позволить избежать иссечения части цилиарного тела, но, к сожалению, пациент категорически отказывался от него. С одной стороны, своевременность выявления заболевания определяет низкую травматичность и минимальный объем хирургического вмешательства. С другой стороны, по данным общеклинических исследований, метастатических изменений внутренних органов не определяется. Пациенту с высокими зрительными функциями очень сложно решиться на хирургическое лечение. Определенные сложности возникают в дифференциальной диагностике новообразований радужки только по клинической картине. Описанная выше симптоматика новообразования могла соответствовать не только меланоме радужки, но и пигментной лейомиоме (доброкачественной опухоли), цвет которой бывает темно-коричневым, для лейомиомы также характерно изменение формы зрачка, возможно прорастание в угол передней камеры и развитие вторичной внутриглазной гипертензии [9].

Кроме того, невус может иметь вид интенсивно пигментированного участка радужки с проминенцией. Невус требует динамического наблюдения, при появлении признаков прогрессии подлежит иссечению. В рассмотренном клиническом примере биомикроскопически определялось увеличение новообразования в размерах. УБМ позволила производить измерения новообразования с точностью до сотых мм. УБМ — метод прижизненного исследования структур переднего сегмента глазного яблока, разработанный доктором С. Pavlin и сотрудниками отдела физики и медицинской биофизики М. Sherar и К. Harasiewicz, а также доктором F. Foster в 1990 г. [11]. Ультразвуковая биомикроскопия позволяет наблюдать ранее недоступные для визуализации зоны, дает возможность отслеживать распространение ново-

образования в цилиарное тело. На представленных рисунках 1, 2 видна динамика процесса: на 3-м визите размеры новообразования увеличились на 1 мм, к 4-му визиту стало очевидным распространение новообразования в цилиарное тело. Метод позволил наблюдать исход оперативного лечения, проследить состояние послеоперационной зоны в динамике (см. рис. 7). В сложившейся ситуации УБМ сыграла роль не только высокоинформативного исследования в «немой зоне» при динамическом наблюдении, результаты УБМ совпали с клинической картиной, полученной интраоперационно, но и средством убеждения пациента в необходимости лечения. При выборе метода лечения предпочтением было отдано блокэксцизии, так как небольшие размеры опухоли, отсутствие признаков прорастания склеры, явлений вторичной глаукомы позволяли рассчитывать на практически полное излечение после хирургического вмешательства. Описанная техника выполнения операции является модификацией методики Stallard (1961) и дугообразного склерального разреза [цит. по 12]. Разрез с формированием трапециевидного лоскута проведен по методике, предложенной А.Ф. Бровкиной и соавт. [13]. Формирование поверхностного и глубокого лоскутов дают возможность для расширения зоны оперативного вмешательства интраоперационно, а также хорошей герметизации и косметического результата в послеоперационном периоде (см. рис. 6). При иссечении даже небольших образований формируются большие колобомы радужки, так как иссечение выполняется в пределах здоровых тканей, что может привести к косметическому дефекту, а также к световым аберрациям и двоению [14, 15]. В данном клиническом случае выполнена пластика радужки с наложением 2 швов, что позволило получить хороший функциональный и косметический результат. Помутнений в хрусталике за период наблюдения не обнаружено. Появление миопической рефракции, вероятно, связано с анатомическими изменениями фиксации хрусталика после иссечения цилиарного тела и изменениями оптических свойств роговицы в результате хирургического вмешательства. Результат гистологического исследования иссеченного материала — меланома смешанного строения — предполагает динамическое наблюдение пациента с периодичностью один раз в 3 мес. За 18 мес послеоперационного наблюдения рецидива меланомы не

выявлено. Органом-мишенью для метастазов в первую очередь является печень, в данном клиническом примере ее изменений не зарегистрировано.

## ВЫВОДЫ

1. Новообразования радужки требуют своевременной диагностики и лечения.

2. Ультразвуковая биомикроскопия — высокоинформативный метод исследования иридоцилиарной зоны при новообразованиях радужки.

3. Раннее выявление новообразований радужки позволяет выполнить органосохранное лечение с сохранением зрительных функций.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новообразования радужки нуждаются в пристальном внимании офтальмологов. Даже при предполагаемом доброкачественном характере новообразования необходимо динамическое наблюдение, так как меланома радужки в короткие сроки (менее 1,5 года) может увеличиться вдвое и распространиться на цилиарное тело, что составит угрозу для жизни пациента, а также для глаза как органа. Своевременно выполненная блокэксцизия дает хороший анатомический и функциональный результат.

### Литература/References

1. Гришина Е.Е., Лернер М.Ю., Гемджян Э.Г. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. Альманах клинической медицины. 2017; 45 (4): 321–5. [Grishina E.E., Lerner M.Ju., Gemdzhan J.E.G. Epidemiology of uveal melanoma in Moscow. Almanac of clinical medicine. 2017; 45 (4): 321–5 (in Russian)]. doi: 10.18786/2072-0505-2017-454-321-325
2. Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 13–9. [Brovkina A.F., Panova I.E., Saakjan S.V. Ophthalmooncology: new in the last two decades. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 13–9 (in Russian)].
3. Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 30–6. [Panova I.E., Vlasova O.S., Gjunter E.I., Samkovich E.V., Shamanova A.Ju. Clinical and instrumental risk criteria for choroid melanoma metastasis. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 30–6 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36
4. Амирян А.Г., Саакян С.В. Факторы прогноза увеальной меланомы. Вестник офтальмологии. 2015; 131 (1): 90–5. [Amirjan A.G., Saakjan S.V. Prognostic factors for uveal melanoma. Vestnik oftal'mologii. 2015; 131 (1): 90–5 (in Russian)]. doi: 10.17116/oftalma2015131190-94

5. Shields C.L., Shields J.A., Materin M., et al. Iris melanoma: risk factors for metastasis in 169 consecutive patients. Ophthalmology. 2001; 108: 172–8.
6. Grossniklaus H.E., Eberhart C.G., Kivelä T.T., ed. WHO Classification of Tumours of the Eye. WHO Classification of Tumours, 4th Edition, Volume 12. Available at: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Who-Classification-Of-Tumours/WHO-Classification-Of-Tumours-Of-The-Eye-2018>
7. Rao Y.J., Sein J., Badian S., et al. Patterns of care and survival outcomes after treatment for uveal melanoma in the post-coms era (2004–2013): a surveillance, epidemiology and end results analysis. Contemp. Brachytherapy. 2017; 9 (5): 453–65. <https://doi.org/10.5114/jcb.2017.70986>
8. Aronow M.E., Tpham A.K., Singh A.D. Uveal melanoma: 5-year update on incidence, treatment and survival (SEER 1973–2013). Ocul. Oncol. Pathol. 2018; 4 (3): 145–51. doi: 10.1159/000480640
9. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002. [Brovkina A.F. Ophthalmooncology: Guide for doctors. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian)].
10. Панова И.Е., Гюнтер Е.И., Павленко Е.С., Семенова Л.Е. Злокачественные новообразования органа зрения. Глава 7. В кн.: Каприн А.Д., Мардынский Ю.С., ред. Терапевтическая радиология: Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Panova I.E., Gjunter E.I., Pavlenko E.S., Semenova L.E. Malignant neoplasms of the organ of vision Chapter 7. In: Kaprin A.D., Mardynsky Yu.S., ed. Therapeutic radiology: national guide. Moscow: GEOTAR-Media; 2018 (in Russian)].
11. Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. Москва; 2007. [Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Uzunjan D.G. Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of pathology of the anterior segment of the eye. Moscow; 2007 (in Russian)].
12. Линник Л.Ф. Хирургическая тактика удаления опухолей сосудистого тракта. Офтальмохирургия. 2006; (4): 17–24. [Linnik L.F. Surgical tactics for removing vascular tract tumors. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2006; (4): 17–24 (in Russian)].
13. Бровкина А.Ф., Саакян С.В., Лихванцева В.Г. Способ удаления внутриглазных опухолей. Патент № 61F9/007; 2000. [Brovkina A.F., Saakjan S.V., Likhvanceva V.G. Method for removing intraocular tumors. Patent № 61F9/007; 2000 (in Russian)].
14. Саакян С.В., Ченцова Е.В., Андреева Т.А. Имплантация искусственной иридохрусталиковой диафрагмы после блокэксцизии опухоли иридоцилиарной зоны. Офтальмохирургия. 2009; 5: 52–4. [Saakyan S.V., Chentsova E.V., Andreeva T.A. Artificial iridolenticular diaphragm implantation after a block excision of an iridociliary tumor. Fyodorov journal of ophthalmic surgery. 2009; 5: 52–4 (in Russian)].
15. Саакян С.В., Ченцова Е.В., Андреева Т.А. Функциональные исходы у больных с опухолями иридоцилиарной зоны после блокэксцизии с одномоментной и отсроченной экстракцией катаракты. Российский офтальмологический журнал. 2010; (1): 23–8. [Saakyan S.V., Chentsova E.V., Andreyeva T.A. Functional outcomes of patients with tumors of the iridociliary zone after block excision combined with simultaneous and postponed cataract extraction. Russian ophthalmological journal. 2010; (1): 23–8 (in Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Т.Ю. Матненко — концепция и дизайн исследования, наблюдение, оперативное лечение, обработка результатов, написание статьи; О.И. Лебедев — концепция и дизайн исследования, написание статьи.

**Author's contribution:** T.Yu. Matnenko — conception and design of the study, clinical data collection and processing, surgical treatment, writing the article; O.I. Lebedev — conception and design of the study, writing the article.

Поступила: 23.07.2020. Переработана: 18.08.2020. Принята к печати: 16.09.2020

Originally received: 23.07.2020. Final revision: 18.08.2020. Accepted: 16.09.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Лермонтова, д. 60, Омск, 644024, Россия  
БУЗ ОО «Клиническая офтальмологическая больница им. В.П. Выходцева», ул. Лермонтова, д. 60, Омск, 644024, Россия

**Татьяна Юрьевна Матненко** — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

**Олег Иванович Лебедев** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии

**Для контактов:** Татьяна Юрьевна Матненко,  
tm501@mail.ru

Omsk State Medical University, 60, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia  
V.P. Vykhodtsev Clinical Eye Hospital, 60, Lermontov St., Omsk, 644024, Russia

**Tatyana Yu. Matnenko** — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology

**Oleg I. Lebedev** — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology

**Contact information:** Tatyana Yu. Matnenko,  
tm501@mail.ru.



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82>

От редакции

Уважаемые коллеги!

С развитием генотерапии открылась новая эра в лечении наследственных заболеваний человека. К настоящему времени в мире ведутся клинические исследования целого ряда генных препаратов, в том числе предназначенных для лечения наследственной патологии глаз (врожденного амавроза Лебера, пигментного ретинита, ахроматопсии, болезни Штаргардта, хориодермии и др.). Некоторые препараты уже получили путевку в жизнь. По инициативе ООО «Ассоциация врачей-офтальмологов» и Ассоциации медицинских генетиков 11 марта 2021 г. состоялся совет экспертов (председатели: академик РАН, д-р мед. наук В.В. Нероев и член-корр. РАН,

д-р мед. наук С.И. Куцев, модератор — профессор, д-р мед. наук Л.А. Катаргина, участники: д-р мед. наук Л.В. Коголева, канд. мед. наук В.В. Кадышев, д-р мед. наук И.В. Зольникова, д-р мед. наук Э.И. Сайдашева, д-р мед. наук А.Ж. Фурсова, канд. мед. наук А.Р. Тумасян, канд. мед. наук И.Е. Хаценко, д-р мед. наук Н.Л. Шеремет, профессор, д-р мед. наук Т.Н. Юрьева, канд. биол. наук А.В. Марахонов), посвященный диагностике и перспективам лечения пациентов с наследственными дистрофиями сетчатки. Предлагаем вашему вниманию оценку современной ситуации, основанную на результатах работы совета экспертов.

## Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*

В.В. Нероев<sup>1, 2</sup>, Л.А. Катаргина<sup>1</sup>, В.В. Кадышев<sup>3</sup> ✉, И.В. Зольникова<sup>1, 3</sup>, С.И. Куцев<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

*Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) — обширная группа генетически гетерогенных заболеваний со значительным клиническим полиморфизмом. С развитием генотерапии открылась новая эра в лечении наследственных заболеваний человека. В настоящее время в мире ведутся клинические исследования целого ряда генных препаратов, в том числе предназначенных для лечения наследственных заболеваний глаз (врожденного амавроза Лебера, пигментного ретинита, ахроматопсии, болезни Штаргардта, хориодермии и др.). Формами НДС являются врожденный амавроз Лебера (ВАЛ) 2-го типа и пигментный ретинит (ПР) 20-го типа с биаллельными мутациями в гене RPE65. Эпидемиологические исследования указывают на редкость данных заболеваний, что объясняет включение этих нозологий в перечень орфанных заболеваний Минздрава России. Для НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене RPE65, разработана генозаместительная терапия, которая применяется однократно, — воретиген непарвовек. В настоящее время сотрудниками ФГБНУ «МГНЦ» и ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава РФ верифицирована группа пациентов, подходящая по критериям для проведения генетической терапии. В 2021 г. в России на базе ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» создан и сертифицирован специализированный центр генной терапии. В ходе рабочих совещаний группой ведущих экспертов в области наследственных заболеваний сетчатки и медицинской генетики выработан и одобрен ряд положений, способствующих внедрению в клиническую практику в Российской Федерации воретигена непарвовек в качестве генозаместительной терапии RPE65-связанных НДС.*

**Ключевые слова:** амавроз Лебера; генная терапия; пигментный ретинит; генетика; гетерогенность; *RPE65*; воретиген непарвовек

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Нероев В.В., Катаргина Л.А., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Куцев С.И. Перспективы диагностики и генной терапии наследственных дистрофий сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 78-82. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82>

# Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene

Vladimir V. Neroev<sup>1, 2</sup>, Lyudmila A. Katargina<sup>1</sup>, Vitaly V. Kadyshev<sup>3</sup>✉, Inna V. Zolnikova<sup>1, 3</sup>, Sergey I. Kutsev<sup>3</sup>

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

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

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

vh.kad@gmail.com

*Inherited retinal dystrophies (IRD) is an extensive group of genetically heterogeneous diseases with significant clinical polymorphism. With the development of gene therapy, a new era in the treatment of hereditary human diseases has opened. To date, clinical studies of a number of gene medications are performed the world over, including those intended for the treatment of hereditary eye diseases (Leber congenital amaurosis (LCA), retinitis pigmentosa, achromatopsia, Stargardt's disease, choroideremia, etc.). The varieties of two former conditions, specifically LCA type 2 and retinitis pigmentosa (RP) type 20 with biallelic mutations in the RPE65 gene belong to IRD. Epidemiological studies indicate the rarity of these diseases, which explains why IRD caused by biallelic mutations in the RPE65 gene are included into the list of rare (orphan) diseases of the Russian Ministry of Health. For these IRDs, a gene replacement therapy has been developed: voretigen neparvovek, which must only be applied once. Currently, the Medical Genetic Research Center and Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases have identified a group of patients who meet the criteria for genetic therapy. In 2021, a specialized gene therapy center has been established at the Helmholtz Research Center, which was certified by the Ministry of Health. A group of leading experts in the field of inherited retinal diseases and medical genetics developed and approved at professional workshops a number of measures that promote the introduction into clinical practice of the voretigen neparvovek as a gene replacement therapy for the treatment of RPE65-related IRD in the Russian Federation.*

**Keywords:** Leber congenital amaurosis; gene therapy; retinitis pigmentosa; genetics; heterogeneity; *RPE65*; voretigene neparvovec

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Neroev V.V., Katargina L.A., Kadyshev V.V., Zolnikova I.V., Kutsev S.I. Prospects for the diagnosis and gene therapy of inherited retinal dystrophies caused by biallelic mutations in the *RPE65* gene. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 78-82 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-78-82>

Наследственные дистрофии сетчатки (НДС) — обширная группа генетически гетерогенных заболеваний с широким клиническим полиморфизмом.

Пигментный ретинит (ПР) — клинически и генетически гетерогенная группа НДС, характеризующихся генерализованным прогрессирующим поражением преимущественно палочковых фоторецепторов с последующей дегенерацией колбочковых фоторецепторов и пигментного эпителия сетчатки.

Амавроз Лебера — группа НДС (чаще врожденных) с вовлечением в патологический процесс в первую очередь палочкового аппарата сетчатки. Известно 19 генетических форм болезни [1]. Одной из таких форм является врожденный амавроз Лебера (ВАЛ), вызванный мутациями в гене *RPE65*. Изменение фоторецепторного аппарата дебютирует с момента рождения до 4–6 лет. Амавроз Лебера в 75% случаев наследуется аутосомно-рецессивно.

По данным зарубежной литературы и баз данных, распространенность ПР составляет 1:3000–1:5000 человек, ВАЛ — 1:30 000–1:50 000 новорожденных. На долю НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, приходится 5% от всех форм ПР и ВАЛ [1, 2]. По данным литературы, базирующимся на исследованиях российской популяции, распространенность ПР в среднем составляет 1:5000 населения, для амавроза Лебера этот показатель составляет

примерно 1:120 000 населения [3–5]. В настоящее время сформирована группа пациентов с верифицированным клинико-генетическим диагнозом «ВАЛ 2-го типа», подходящая по критериям для проведения генетической терапии.

Эпидемиологические показатели четко указывают на редкость заболеваний, что объясняет включение НДС Минздравом России (<https://minzdrav.gov.ru/documents/9641-perechen-redkih-orfannyh-zabolevaniy>) в перечень редких (орфанных) заболеваний, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*.

В настоящее время выделяют две фенотипические формы НДС, вызванных биаллельными мутациями гена *RPE65*: аутосомно-рецессивный изолированный пигментный ретинит (ИПР) 20-го типа, который не является симптомом полиорганного поражения человека, и ВАЛ 2-го типа. ИПР 20-го типа манифестирует рано, обычно в детском возрасте до 10 лет, отличается прогрессирующим течением и выраженным нарушением зрительных функций. Ранняя диагностика ВАЛ достаточно трудна, к ней неприменимы многие методы обследования, которые используются при НДС. У детей раннего детского возраста приходится проводить обследование глазного дна под наркозом.

ВАЛ 2-го типа и ИПР 20-го типа характеризуются как минимум тремя признаками: тяжелым и ранним нарушением зрительных функций, вялыми или отсутствующими зрчко-

выми реакциями и резко субнормальной или нерегистрируемой электроретинограммой (ЭРГ). Изменения сетчатки не являются патогномичным признаком, специфическим для определенного подтипа. У детей раннего возраста вид глазного дна обычно нормальный, а офтальмологические изменения обычно проявляются в более позднем возрасте. Ранними патогномичными признаками являются нистагм, нарушение темновой адаптации и сужение полей зрения.

В настоящее время врачам-офтальмологам доступны все современные методы диагностики: инструментальные, электрофизиологические и молекулярно-генетические. Междисциплинарный подход позволяет установить клинико-генетический вариант наследственной патологии сетчатки и планировать лечение пациентов с возможным применением генотерапевтических препаратов. Комплексный подход в диагностике и ведении пациентов с НДС, в том числе вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, является значимым и необходимым. В настоящее время основным методом, предопределяющим успешное назначение корректной таргетной терапии, является молекулярно-генетическая диагностика в кратчайшие сроки. Таким образом, повышение доступности данных исследований позволит увеличить выявляемость пациентов с НДС. В настоящее время в ФГБНУ «Медико-генетическом научном центре им. академика Н.П. Бочкова» осуществляется весь спектр молекулярно-генетических и клинических исследований на европейском уровне, разрабатываются современные системы диагностики, ведется мониторинг пациентов с наследственными заболеваниями. Молекулярно-генетическая диагностика НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, является двухэтапной. Генетическая диагностика первого этапа включает поиск патогенных мутаций в генах, связанных с рассматриваемой патологией, методом высокопроизводительного секвенирования (NGS). На втором этапе проводится определение цис-, трансположения пар гетерозиготных мутаций методом прямого секвенирования по Сэнгеру. Второй этап является обязательным при положительном результате первого этапа.

Ранее для пациентов с ВАЛ/ИПР не существовало патогенетической терапии. Сегодня для НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, разработана этиопатогенетическая (генозаместительная) терапия, которая применяется однократно, — воретиген непарвовек. Это живой нереплицирующийся аденоассоциированный вирус 2-го серотипа, который был генетически модифицирован для обеспечения экспрессии гена *RPE65* человека. Воретиген непарвовек производится в форме суспензии для субретинального введения. Препарат одобрен в США и странах ЕС. Одобрение лекарственного препарата FDA и ЕМА базировалось на данных, полученных при проведении клинических исследований. Показана высокая эффективность терапии, установленная с помощью теста оценки мобильности пациента при разных уровнях освещенности (MLMT) и оценки порога световой чувствительности зрительного поля (FST) [6]. С 2021 г. в России на базе НМИЦ ГБ им. Гельмгольца создан и сертифицирован специализированный центр генной терапии, который обеспечивает специальные условия хранения и подготовки препарата, а также проводит обучение высококвалифицированных офтальмохирургов определенному навыку его введения. Об уникальности Центра генной терапии на базе НМИЦ ГБ им. Гельмгольца свидетельствует также тот факт, что терапия может выполняться как пациентам детского возраста, так и взрослым.

В 2021 г. в России создан фонд «Круг добра» для поддержки детей с тяжелыми жизнеугрожающими и хроническими, в том числе редкими, заболеваниями. В настоящее время решается вопрос о включении нозологии НДС и препарата воретиген непарвовек в перечень обеспечения за счет средств фонда «Круг добра».

С учетом наличия большого числа пациентов с НДС, которые выявляются в возрасте старше 18 лет, целесообразно обеспечивать данную когорту в рамках существующих в Российской Федерации программ льготного лекарственного обеспечения.

Фактором успеха в использовании генной терапии (препаратом воретиген непарвовек) является ранняя стадия болезни. Этот аспект актуален в связи с тем, что по мере прогрессирования наследственного заболевания происходит гибель клеток сетчатки за счет накопления цитотоксических метаболитов зрительного цикла. На поздних стадиях заболевания жизнеспособных клеток сетчатки остается критически мало, поэтому применение генной терапии для восстановления функции поврежденного гена будет неэффективно. Однако для наследственных заболеваний сетчатки, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, характерно постепенное, не стремительное прогрессирование, что предопределяет благоприятный прогноз использования генотерапии. В данном случае применение генотерапевтического препарата показано детям и взрослым.

Резюмируя представленные данные по клинической картине НДС, вызванных биаллельными мутациями в гене *RPE65*, необходимо отметить, что среди офтальмологических нарушений наиболее часто (более чем в 90% случаев) отмечаются изменения периферической сетчатки, включающие атрофию ретинального пигментного эпителия и ослабление сосудистого рисунка сетчатки. Для макулярной области наиболее характерен патологический фовеальный рефлекс и атрофические изменения, для диска зрительного нерва — бледность. При регистрации скотопической (палочковой) ЭРГ в условиях темновой адаптации у некоторых пациентов сохраняется остаточная активность, однако у большинства наблюдается ее отсутствие. При регистрации фотопической (колбочковой) ЭРГ в условиях световой адаптации минимальная активность сохраняется чаще, чем для скотопической ЭРГ [7]. Средний возраст лиц с остаточной активностью скотопической системы составляет примерно 10,5 года, а лиц с остаточной фотопической активностью — 9,8 года [8, 9].

При диагностике оценки данных оптической когерентной томографии (ОКТ) является обязательной.

Для оценки эффективности терапии воретигеном непарвовек в рутинной практике применяют определение порога световой чувствительности зрительного поля (Full-Field Sensitivity Threshold, FST). FST может быть использован для измерения/оценки функции палочковых и колбочковых фоторецепторов. Это субъективный физиологический тест оценки зрительной функции сетчатки и ее дефицита у пациентов с наследственными заболеваниями сетчатки. В отличие от других тестов для оценки зрительной функции, нистагм не влияет на результаты FST, при этом эффективность его не уступает аналогам [10].

Результатом работы совета экспертов стала разработка и представление информационного письма для врачей-офтальмологов и врачей-генетиков о необходимости междисциплинарного подхода к диагностике и детальной маршрутизации пациентов с целью обозначения приоритетной роли молекулярно-генетических исследований при планировании лечения пациентов с НДС.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании представленных данных в ходе рабочих совещаний группой ведущих экспертов в области наследственных заболеваний сетчатки и медицинской генетики были выработаны и одобрены следующие положения.

I. Критериями отбора пациентов с RPE65-связанными НДС для генотерапевтической терапии являются:

1) возраст пациента от 3 до 65 лет с диагнозом «ВАЛ 2-го типа» или «ИПР 20-го типа», подтвержденным молекулярно-генетическими, инструментальными и электрофизиологическими методами;

2) отсутствие в анамнезе пациента применения генотерапевтических препаратов;

3) наличие жизнеспособных клеток сетчатки. Согласно данным компании-разработчика препарата Воретиген Непарвопек Spark Therapeutics, на жизнеспособность клеток сетчатки указывает наличие одного из следующих признаков [6, 11–14]:

— участок сетчатки с толщиной > 100  $\mu\text{m}$  в пределах заднего полюса по данным ОКТ;

— участок сетчатки размером  $\geq 3$  дисков зрительного нерва без атрофии или пигментной дегенерации в пределах заднего полюса;

— сохраненные участки поля зрения в пределах  $30^\circ$  от точки фиксации, выявленные с использованием стимула размером III4e по Гольдману или эквивалентным способом.

В настоящее время основным критерием, принятым экспертами Совета, является наличие участка сетчатки с толщиной > 100  $\mu\text{m}$  в пределах заднего полюса по данным ОКТ.

II. Продолжить партнерскую программу молекулярно-генетической диагностики НДС, бесплатную для пациентов и доступную врачам при регистрации на сайте программы — [retinagene.ru](http://retinagene.ru), 8-800-301-04-19-65.

III. Разработать и внедрить в практику врачей-офтальмологов и генетиков клинические рекомендации по НДС, а также методические рекомендации по генной терапии.

IV. Разработать подходы для обеспечения детей до 18 лет и взрослых пациентов возможностями генной терапии.

V. Провести серию междисциплинарных образовательных мероприятий.

VI. Внедрить метод определения порога световой чувствительности зрительного поля (Full-Field Sensitivity Threshold, FST) в практику российского здравоохранения.

### Литература/References

1. Интернет-ресурс: <https://omim.org/about>. Дата обращения 10.05.2021. [Available at: <https://omim.org/about>. Viewed on 10.05.2021].
2. Интернет-ресурс: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php>. Дата обращения 13.05.2021. [Available at: <https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/index.php> Viewed on 13.05.2021].

3. Кадышев В.В., Марахонов А.В., Куцев С.И., Зинченко Р.А. Изучение наследственной несиндромальной офтальмологической патологии детского населения Карачаево-Черкесской Республики: структура и особенности нозологического спектра. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019; 1: 7–12. [Kadyshchev V.V., Marakhonov A.V., Kutsev S.I., Zinchenko R.A. Study of the hereditary non-syndromic ophthalmological pathology of child population of the Karachay-Cherkess Republic: estimations of genetic load and molecular genetic analysis RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija. 2019; 1: 7–12 (In Russian)]. doi: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-7-12
4. Зинченко Р.А., Ельчинова Г.И., Барышникова Н.В., Поляков А.В., Гинтер Е.К. Особенности распространения наследственных болезней в различных популяциях России. Генетика. 2007; 43 (9): 1246–54. [Zinchenko R.A., El'chinova G.I., Baryshnikova N.V., Polyakov A.V., Ginter E.K. Prevalences of hereditary diseases in different populations of Russia. Russian journal of genetics. 2007; 43 (9): 1038–45 (In Russian)].
5. Кадышев В.В., Амелина С.С., Зинченко Р.А. Наследственная патология органа зрения в Ростовской области. В кн.: Зинченко Р.А., Амелиной С.С., Куцева С.И., Гинтера Е.К., ред. Методология генетико-эпидемиологического изучения наследственных болезней и врожденных пороков развития. Учебно-методическое пособие. Белгород: ПОЛИТЕРА; 2020: 229–57. [Kadyshchev V.V., Amelina S.S., Zinchenko R.A. Hereditary pathology of the organ of vision in the Rostov region. In: Zinchenko R.A., Amelina S.S., Kutsev S.I., Ginter E.K., eds. Study guide. Belgorod: POLITERRA; 2020: 229–57 (In Russian)].
6. Russell S., Bennett J., Wellman J.A., et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2017; 390 (10097): 849–60. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31868-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31868-8)
7. Зольникова И.В. Мультифокальная и хроматическая макулярная электро-ретинограмма в диагностике пигментного ретинита. Вестник новых медицинских технологий. 2009; 16 (3): 171–4. [Zol'nikova I.V. Multifocal and chromatic macular electroretinogram in the diagnosis of retinitis pigmentosa. Vestnik novykh medicinskikh tekhnologij. 2009; 16 (3): 171–4 (In Russian)].
8. Berson E.L. Retinitis pigmentosa and allied diseases: applications of electroretinographic testing. Int. Ophthalmol. 1981; 4: 7–22.
9. McMahon T.T., Kim L.S., Fishman G.A., et al. CRB1 Gene mutations are associated with keratoconus in patients with Leber congenital amaurosis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. July 2009; 50: 3185–7. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2886>
10. Roman A.J., Cideciyan A.V., Aleman T.S., Jacobson S.G. Full-field stimulus testing (FST) to quantify visual perception in severely blind candidates for treatment trials. Physiol. Meas. 2007 Aug; 28 (8): 51–6. doi: 10.1088/0967-3334/28/8/N02
11. Luxturna: EPAR — Product information. Latest update 30.01.2020. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/luxturna-epar-product-information_en.pdf). Viewed on 14.04.2021.
12. Maguire A.M., Simonelli F., Pierce E.A., et al. Safety and efficacy of gene transfer for Leber's congenital amaurosis. N. Engl. J. Med. 2008; 358 (21): 2240–8. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802315>
13. Bennett J., Wellman J., Marshall K.A., et al. Safety and durability of effect of contralateral-eye administration of AAV2 gene therapy in patients with childhood-onset blindness caused by RPE65 mutations: a follow-on phase 1 trial. Lancet. 2016; 388 (10045): 661–72. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(16\)30371-3](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(16)30371-3)
14. Spark Therapeutics. FDA Advisory Committee Briefing Document. October 12, 2017. <https://www.fda.gov/media/108385/download>. Viewed on 25.03.2021.

**Вклад авторов в работу:** В.В. Нероев, Л.А. Катаргина, С.И. Куцев — концепция и финальное редактирование; В.В. Кадышев — концепция, написание статьи, финальное редактирование; И.В. Зольникова — написание статьи.

**Authors' contribution:** V.V. Neroev, L.A. Katargina, S.I. Kutsev — concept and final editing; V.V. Kadyshchev — concept, writing of the article, final editing, I.V. Zolnikova — writing of the article.

Поступила: 07.06.2021. Переработана: 16.06.2021. Принята к печати: 28.06.2021

Originally received: 07.06.2021. Final revision: 16.06.2021. Accepted: 28.06.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

<sup>1</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

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

<sup>3</sup> ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. академика Н.П. Бочкова», ул. Москворечье, д. 1, Москва, 115522, Россия

**Владимир Владимирович Нероев** — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор<sup>1</sup>, заведующий кафедрой глазных болезней<sup>2</sup>

**Людмила Анатольевна Катаргина** — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе, начальник отдела патологии глаз у детей<sup>1</sup>

**Виталий Викторович Кадышев** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, заведующий кафедрой офтальмогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования, врач-генетик, офтальмолог<sup>3</sup>, ORCID0000-0001-7765-3307

**Инна Владимировна Зольникова** — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела клинической электрофизиологии зрения им. С.В. Кравкова<sup>1</sup>, профессор кафедры офтальмогенетики Института высшего и дополнительного профессионального образования<sup>3</sup>

**Сергей Иванович Куцев** — член-корреспондент РАН, д-р мед. наук, директор<sup>3</sup>, ORCID0000-0002-3133-8018

Для контактов: Виталий Викторович Кадышев,  
vvh.kad@gmail.com

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

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

<sup>3</sup> Research Centre for Medical Genetics, 1, Moskvorechye St., Moscow, 115522, Russia

**Vladimir V. Neroev** — Academician of the Russian Academy of Sciences, Dr. of Med. Sci., professor, director<sup>1</sup>, head of the chair of ophthalmology<sup>2</sup>

**Ludmila A. Katargina** — Dr. of Med. Sci., professor, deputy director, head of the department of children eye pathology<sup>1</sup>

**Vitaly V. Kadyshev** — Cand. of Med. Sci., senior researcher of genetic epidemiology laboratory, head of the ophthalmogenetics department of the Institute of higher and supplementary professional education<sup>3</sup>, ORCID 0000-0001-7765-3307

**Inna V. Zolnikova** — Dr. of Med. Sci., senior researcher of department of clinical physiology of vision named after S.V. Kravkov<sup>1</sup>, professor of the ophthalmogenetics chair of the Institute of higher and supplementary professional education<sup>3</sup>

**Sergey I. Kutsev** — Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, Dr. of med. Sci., director<sup>3</sup>, ORCID 0000-0002-3133-8018

Contact information: Vitaly V. Kadyshev,  
vvh.kad@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-83-87>

# Основные субъективные проявления компьютерного зрительного синдрома

И.Г. Овечкин<sup>1</sup>✉, М.Е. Коновалов<sup>1</sup>, О.Г. Лексунов<sup>2</sup>, Е.И. Ковригина<sup>2</sup>, В.Е. Юдин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Волоколамское шоссе, д. 91, Москва, 125371, Россия

<sup>2</sup> Офтальмологический центр Карелии, наб. Варкауса, д. 1 «Б», Республика Карелия, г. Петрозаводск, 185031, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Волоколамское ш., д. 11, Москва, 125080, Россия

**Цель** — провести анализ основных субъективных проявлений компьютерного зрительного синдрома (КЗС). **Материал и методы.** Обследовано 100 пациентов в возрасте 24–36 лет, профессиональная повседневная деятельность (не менее 2 лет) которых характеризовалась как зрительно-напряженный труд, связанный с электронными системами отображения информации (не менее 4 часов в день) и с достаточно высоким уровнем ответственности за конечный результат. Все пациенты предъявляли характерные для астенопии при КЗС жалобы, соответствующие стадиям субкомпенсации или декомпенсации (в соответствии с рекомендациями Экспертного совета по аккомодации и рефракции Ассоциации врачей-офтальмологов России). С каждым пациентом было проведено индивидуальное собеседование по стандартной разработанной методике с целью выявления всего объема жалоб, возникающих в процессе длительной работы с компьютером. **Результаты.** Установлены наиболее часто встречающиеся субъективные проявления КЗС, включающие глазные (зрительные) жалобы: чувство инородного тела, «песка», зуда в глазу, сухость глаз, чувство «усталости» зрения, покраснение глазных яблок, напряжение мышц глаза, чувство рези, жжения в глазу (у 100% обследованных); соматические явления: головную боль (89%), болевые ощущения в шее и спине (79%); профессиональные ограничения: желание прекратить нагрузку, сделать перерыв (83%), периодическую потерю зрительной концентрации (77%) — и медико-психологические жалобы: опасения, что зрение может ухудшиться (65%). **Заключение.** Установленные субъективные проявления КЗС расширяют возможности его диагностики и могут служить основой для оценки качества жизни у пациентов зрительно-напряженного труда.

**Ключевые слова:** компьютерный зрительный синдром; зрительно-напряженный труд; качество жизни

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Овечкин И.Г., Коновалов М.Е., Лексунов О.Г., Ковригина Е.И., Юдин В.Е. Основные субъективные проявления компьютерного зрительного синдрома. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 83-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-83-87>

## The main subjective manifestations of computer vision syndrome

Igor G. Ovechkin<sup>1</sup>✉, Mikhail E. Konovalov<sup>1</sup>, Oleg G. Leksunov<sup>2</sup>, Ekaterina I. Kovrigina<sup>2</sup>, Vladimir E. Yudin<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Academy of postgraduate education, 91, Volokolamskoye Highway, Moscow, 125371, Russia

<sup>2</sup> Ophthalmological Center of Karelia, 1B, Varkausa Quai, Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185031, Russia

<sup>3</sup> Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoye Highway, Moscow, 125080, Russia  
doctoro@mail.ru

**Purpose:** to analyze the main subjective manifestations of computer vision syndrome (CVS). **Materials and methods.** We examined 100 patients aged 24–36, whose daily professional activity (at least for 2 years) involved visual-intensive work associated with electronic display systems (at least 4 hours a day) and requiring a sufficiently high responsibility level. All patients had complaints characteristic of asthenopia in CVS, indicating the stages of subcompensation or decompensation (in accordance with the recommendations of the Expert Council for Ac-

commodation and Refraction of All-Russian Public Organization “Association of Ophthalmologists”). Each patient underwent an individual interview which was conducted according to the standard technique in order to identify the range of complaints that arise from long-term work with a computer. **Results.** The most common ocular (visual) subjective manifestations included the foreign body sensation, “sand” and itching in the eye; dry eyes; tiredness of vision; redness of the eyeballs; tension of eye muscles; “cramps”, burning in the eye — (which was mentioned by 100% of the testees). Other manifestations were somatic (headache — 89%; pain in the neck and the back — 79%), professional (patients wishing to interrupt work or take a break — 83%; periodic loss of visual concentration — 77%) and medico-psychological (the fear of vision deterioration — 65%). **Conclusion.** The established subjective manifestations improve the prospects of CVS diagnostics and can serve as basis for assessing the quality of life of patients engaged in vision intensive work.

**Keywords:** computer vision syndrome; visionintensive work; quality of life

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Ovechkin I.G., Kononov M.E., Leksunov O.G., Kovrigina E.I., Yudin V.E. The main subjective manifestations of computer vision syndrome. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3):83-7 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-83-87>

В современном обществе отмечается практически повсеместное использование компьютеров как для профессиональной, так и бытовой деятельности. Возникновение специфического для данной деятельности компьютерного зрительного синдрома (КЗС) является закономерным отражением неблагоприятного влияния длительной зрительной работы как на различные системы организма (в первую очередь — зрительную), так и на производительность труда [1–3]. В глобальном масштабе компьютер является одним из распространенных офисных инструментов, используемых в различных учреждениях. Использование компьютера в течение длительного времени привело к большому риску для здоровья пользователей, а возникновение КЗС признается одной из ведущих проблем профессионального здоровья, так как, по мнению ряда авторов, около 70% пользователей компьютеров страдают от КЗС, который сопровождается снижением качества выполняемой зрительной работы [4, 5]. Более того, расширенное использование смартфонов, по-видимому, имеет важные негативные последствия для здоровья поверхности глаза и бинокулярных функций [6]. Важно подчеркнуть две базовые позиции КЗС: первая связана с возникновением астенопии как физиологической реакции на длительную зрительную работу, вторая связана с принципиальными отличиями электронных систем отображения информации от традиционного бумажного текста, что представляется одним из ведущих факторов риска развития астенопии [6–10].

Возникновение характерных для КЗС жалоб вынуждает пациента обратиться за врачебной помощью. Безусловно, в первую очередь требуется консультация офтальмолога. Однако пациенты обращаются и к другим специалистам (врачам общей практики, неврологам, терапевтам), что связано с разнообразием субъективной симптоматики при КЗС [11, 12]. Проведенный нами анализ литературы выявил исследования, систематизирующие основные проявления КЗС с позиций зрительно-напряженного труда.

**ЦЕЛЬ** работы — провести анализ основных субъективных проявлений КЗС.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находилось 100 пациентов зрительно-напряженного труда, удовлетворяющих следующим критериям включения в исследование:

— профессиональная повседневная деятельность (не менее 2 лет), характеризующаяся как зрительно-напряженный труд, связанный с электронными системами отображения информации (не менее 4 часов в день) и с достаточно высоким уровнем ответственности за конечный результат;

— наличие жалоб, характерных для астенопии при КЗС и свидетельствующих о стадии субкомпенсации или декомпенсации (в соответствии с рекомендациями Экспертного совета по аккомодации и рефракции на основе стандартного анкетирования [13]);

— слабомииопическая (с величиной сферического эквивалента не более 3,0 дптр) или эметропическая рефракция;

— возраст пациента в пределах 24–36 лет;

— отсутствие патологии со стороны органа зрения (кроме рефракционных нарушений) и патологии нервно-психического статуса.

С каждым из пациентов было проведено индивидуальное собеседование (по стандартной разработанной методике) с целью выявления всего объема жалоб, возникающих в процессе длительной работы с компьютером. Статистическая обработка выполнялась по частоте возникновения каждой из выявленных жалоб (в % от общего числа пациентов), при этом в результатах представлены субъективные проявления, отмеченные более чем в 50% случаев. В соответствии с накопленным опытом диспансерного наблюдения пациентов зрительно-напряженного труда [14–17] выявленные жалобы классифицировались по четырем типам: глазные (зрительные), соматические, профессиональные и медико-психологические.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты частоты возникновения у пациентов основных субъективных проявлений КЗС представлены в таблицах 1 и 2.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в таблице 1 данные свидетельствуют о достаточно широком спектре субъективных проявлений КЗС. Сопоставляя полученные результаты с альтернативными исследованиями [18], следует отметить некоторые различия, связанные как с конкретными жалобами, так и с их практической значимостью, что, по-нашему мнению, связано с особенностями методики проведения исследования (онлайн-платформа с фиксированными вопросами по сравнению с индивидуальным собеседованием).

Достаточно высокий уровень встречаемости соматических проявлений (табл. 2) подчеркивает важность комплексной оценки состояния здоровья профессиональных пользователей персональных компьютеров в рамках предлагаемого в литературе мультидисциплинарного подхода к диагностике и лечению зрительных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда [19]. Выявленные профессиональные субъективные проявления КЗС закономерно

объясняют возможное снижение зрительной работоспособности в процессе длительной работы. Медико-психологические проявления КЗС в настоящее время трактуются с позиций возникновения расстройств психологической адаптации, связанных со стрессовым характером профессиональной деятельности, напряженным темпом современной жизни и быстрыми изменениями окружающей социальной среды [20].

В практическом плане полученные в настоящей работе данные могут рассматриваться с двух позиций. Первая определяет возможность диагностики КЗС у пациента на приеме у офтальмолога исходя из предъявления наиболее частых глазных (зрительных) жалоб (чувство инородного тела, «песка», зуда в глазу; сухость глаз; чувство усталости зрения; покраснение глазных яблок; напряжение мышц глаза; чувство рези, жжения в глазу и т. д.). Вторая позиция связана с актуальностью разработки методики оценки качества жизни (КЖ) пациентов с явлениями КЗС. В этой связи следует подчеркнуть, что к настоящему моменту применительно к исследованию КЖ у пациентов зрительно-напряженного труда апробированы лишь единичные методики, к числу которых, в частности, относится комплексная оценка выраженности астенопии, разработанная Экспертным советом по аккомодации и рефракции (ЭСАР) [13], отечественный опросник «КЗС» [18], а также зарубежные опросники «CVS-F3» [21] и «OSDI» [22]. Проведенный анализ показывает, что указанные методики не в полном объеме соответствуют современным стандартам исследования КЖ в клинической медицине, согласно которым разработка опросника основывается на многоэтапном процессе, целью которого является максимально точное и полное описание именно того состояния, которое является предметом оценки, с последующим статистическим подтверждением достоверности, надежности и чувствительности созданного инструмента [23]. Важно отметить, что в рамках первого этапа разработки опросника КЖ определяются целевые категории пациентов, осуществляется сбор информации об особенностях рассматриваемой патологии, а также разрабатывается подробный список вопросов с предварительным обозначением основных характеристик и принципов оценки полученных результатов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установленные субъективные проявления КЗС расширяют возможности диагностики КЗС и могут служить основой для дальнейшей оценки КЖ у пациентов зрительно-напряженного труда. Практикующим врачам следует учесть, что наиболее часто встречаются глазные (зрительные) про-

**Таблица 1.** Частота возникновения у пациентов глазных (зрительных) субъективных проявлений КЗС (в % от общего числа пациентов, n = 100)

**Table 1.** The incidence of ocular (visual) subjective manifestations of CVS in patients (% of the total number of patients, n = 100)

Субъективные проявления Subjective manifestations	% от общего числа пациентов % of the total patients number
Чувство инородного тела, «песка», зуда в глазу Foreign body, "sand", itch	100
Сухость глаз Dry eye	100
Чувство усталости зрения "Tiredness" of vision	100
Покраснение глазных яблок Redness of the eyeballs	97
Напряжение мышц глаза Tension of the eye muscles	95
Чувство рези, жжения в глазу Burning in the eye	95
Трудности в перефокусировке с ближних предметов на дальние и обратно Difficulty refocusing from near to distant subjects and back	93
Чувство дискомфорта в глазах Discomfort in the eyes	92
Чувство затуманивания зрения Blurred vision	92
Желание моргать чаще Wish to blink more often	92
Изменение остроты зрения (флюктуации) в течение рабочего дня Changes in visual acuity (fluctuations) during the working day	92
Желание придвинуться или отодвинуться от монитора Wish to move closer to or farther away from the monitor	85
Чувство пелены перед глазами Veils in front of the eyes	84
Болевые ощущения в глазах, висках, в области глазниц Pain in the eyes, temples, orbital area	83
Чувство тяжести в глазах, на веках Heaviness in the eyes and eyelids	83
Повышенная чувствительность к яркости экрана компьютера Increased sensitivity to brightness of the computer screen	82
Болевые ощущения при движении глаз Pain during eye movement	74
Двоение изображения Image doubling	69
Желание поморгать с усилием Wish to blink with effort	68

явления КЗС (чувство инородного тела, «песка», зуда в глазу; сухость глаз; чувство усталости зрения; покраснение глазных яблок; напряжение мышц глаза; чувство рези, жжения в глазу — у 100% обследованных). Наряду с этим, отмечаются соматические (головная боль — 89%; болевые ощущения в шее и спине — 79%), профессиональные (желание прекратить нагрузку, сделать перерыв — 83%; периодическая потеря зрительной концентрации — 77%) и медико-психологические (опасения, что зрение может ухудшиться, — 65%) субъективные проявления КЗС.

## Литература/References

1. Ефимова Е.Л., Бржеский В.В., Александрова А.С. Характеристика зрительных расстройств при использовании электронных учебников и возможности их коррекции. Российский офтальмологический журнал. 2015; 2: 27–33. [Efimova E.L., Brzheskiy V.V., Alexandrova A.S. Characteristics of visual disorders when using electronic textbooks and the possibility of their correction. Russian ophthalmological journal. 2015; 2: 27–33 (In Russian)].

2. *Rosenfield M.* Computer Vision Syndrome: a review of ocular causes and potential treatments. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2011 Sep; 31 (5): 502–15. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2011.00834.x>

3. *Sawaya R.T., Meski N.T.* Asthenopia among university students: the eye of the digital generation. *Family Med. Prim. Care.* 2020; 25 (8): 3921–32. [https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc\\_340\\_20](https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_340_20)

4. *Dessie A., Adan F., Nega A., et al.* Computer Vision Syndrome and associated factors among computer users in Debre Tabor Town, Northwest Ethiopia. *J. Environ. Public Health.* 2018; 9 (16): 1–8. <https://doi.org/10.1155/2018/4107590>

5. *Wajuihian S.O.* Correlations between clinical measures and symptoms: Report 1: Stereoacuity with accommodative, vergence measures, and symptoms. *J. Optom.* 2020; 7 (13): 171–84. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2020.02.002>

6. *Кузьменко М.А., Ромейко В.Л., Ивлева Г.П.* Риск возникновения профессиональной офтальмопатии у пользователей персональных компьютеров. *Сиббезопасность-Спасиб.* 2013; 1: 131–4. [*Kuzmenko M.A., Romeiko V.L., Ivleva G.P.* The risk of professional ophthalmopathy in personal computer users. *Sibsecurity-Spassib.* 2013; 1: 131–4 (In Russian)].

7. *Сидоренко Е.И., Маркова Е.Ю., Матвеев А.В.* Компьютерный зрительный синдром. *Российская педиатрическая офтальмология.* 2009; 2: 31–3. [*Sidorenko E.I., Markova E.Yu., Matveev A.V.* Computer vision syndrome. *Russian pediatric ophthalmology.* 2009; 2: 31–3 (In Russian)].

8. *Хасанова Н.Н., Трохимчук Л.Ф., Филимонова Т.А.* Оценка функционального состояния организма студентов в условиях работы на компьютере. *Вестник Адыгейского государственного университета.* 2012; 1: 69–75. [*Khasanova N.N., Trokhimchuk L.F., Filimonova T.A.* Assessment of the functional state of the student's organism in conditions of work on a computer. *Bulletin of the Adyge State University.* 2012; 1: 69–75 (In Russian)].

9. *Collier J.D., Rosenfield M.* Accommodation and convergence during sustained computer work. *Optometry.* 2011; 82 (3): 434–40. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2010.10.013>

10. *Овечкин И.Г., Грищенко И.В.* К вопросу о классификационных признаках астенопии. *Современная оптометрия.* 2017; 5 (105): 8–9. [*Ovechkin I.G., Grishchenko I.V.* On the question of the classification signs of asthenopia. *Modern optometry.* 2017; 5 (105): 8–9 (In Russian)].

11. *Munshi S., Varghese A., Dhar-Munshi S.* Computer vision syndrome - a common cause of unexplained visual symptoms in the modern era. *Int. J. Clin. Pract.* 2017 Jul; 71 (7): e1296.2 <https://doi.org/10.1111/ijcp.12962>

12. *Bogdănici C.M., Săndulache D.E., Nechita C.A.* Eyesight quality and Computer Vision Syndrome. *Rom. J. Ophthalmol.* 2017 Apr-Jun; 61 (2): 112–6. <https://doi.org/10.22336/rjo.2017.21>

13. *Проскурина О.В., Тарутта Е.П., Иомдина Е.Н., Страхов В.В., Бржецкий В.В.* Актуальная классификация астенопии: клинические формы и стадии. *Российский офтальмологический журнал.* 2016; 9 (4): 69–73. [*Proskurina O.V., Tarutta E.P., Iomdina E.N., Strakhov V.V., Brezhsky V.V.* A modern classification of asthenopias: clinical forms and stages. *Russian ophthalmological journal.* 2016; 9 (4): 69–73 (In Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-4-69-73>

14. *Емельянов Г.А.* Основные закономерности возникновения зрительного утомления у человека-оператора зрительно-напряженного труда без патологии органа зрения в современных условиях профессиональной деятельности. *Военно-медицинский журнал.* 2013; 134 (1): 58–60. [*Emelyanov G.A.* The main regularities of the occurrence of visual fatigue in a human operator of visually-intense work without pathology of the organ of vision in modern conditions of professional activity. *Military Medical Journal.* 2013; 134 (1): 58–60 (In Russian)].

15. *Миронов А.В., Овечкин И.Г.* Сравнительная оценка объективных и субъективных показателей аккомодационной системы глаза у лиц зрительно-напряженного труда. *Современная оптометрия.* 2015; 6: 16–9. [*Mironov A.V.,*

**Таблица 2.** Частота возникновения у пациентов соматических, профессиональных и медико-психологических субъективных проявлений КЗС (в % от общего числа пациентов, n = 100)

**Table 2.** The incidence of somatic, professional and medical psychological subjective manifestations of CVS (in % of the total number of patients, n = 100)

Субъективные проявления Subjective manifestations	% от общего числа пациентов % of the total patients number
<b>Соматические Somatic</b>	
Головная боль Headache	89
Болевые ощущения в шее и спине Neck and back pain	79
Шум в ушах Noise in ears	68
Трудности с засыпанием после зрительной нагрузки Difficulty in getting asleep after visual stress	67
Головокружение Dizziness	56
<b>Профессиональные Professional</b>	
Желание прекратить нагрузку, сделать перерыв Wish to interrupt work or take a break	83
Периодическая потеря зрительной концентрации Periodic loss of visual concentration	77
Трудности выполнения запланированного объема работы вследствие зрительного утомления Difficulty completing the planned amount of work due to visual fatigue	76
Чувство неудовлетворенности результатами своей зрительной работы в целом Dissatisfaction with the results of the visual work in general	67
Желание сократить время работы за компьютером Wish to shorten the time of working with the computer	54
<b>Медико-психологические Medical and psychological</b>	
Опасения, что зрение может ухудшиться Fears that vision may deteriorate	65
Чувство тревоги, так как работа выполняется не в полном объеме из-за проблем со зрением Anxiety because the amount of work is not being done in full due to vision problems	61
Чувство раздражения после работы за компьютером Irritation after working with the computer	56

*Ovechkin I.G.* Comparative assessment of objective and subjective indicators of the eye accommodative system in persons with visually intense work. *Modern optometry.* 2015; 6: 16–19 (In Russian)].

16. *Charpe N.A., Kaushik V.* Computer vision syndrome (CVS): recognition and control in software professionals. *Journal of Human Ecology.* 2009; 28 (1): 67–69. <https://doi.org/10.1080/09709274.2009.11906219>

17. *Shrestha G.S., Mohamed F.N., Shah D.N.* Visual problems among video display terminal (VDT) users in Nepal. *J. of Optometry.* 2011; 4 (2): 56–62. [doi:10.1016/S1888-4296\(11\)70042-5](https://doi.org/10.1016/S1888-4296(11)70042-5)

18. *Коротких С.А., Никуфорова А.А.* Исследование надежности и валидности анкеты количественной оценки астенопических жалоб компьютерного зрительного синдрома. *Современная оптометрия.* 2017; 8: 18–22. [*Korotkikh S.A., Nikuforova A.A.* Investigation of the reliability and validity of the questionnaire for the quantitative assessment of asthenopic complaints of computer visual syndrome *Modern optometry.* 2017; 8: 18–22 (In Russian)].

19. *Овечкин И.Г., Юдин В.Е., Емельянов Г.А., Миронов А.В.* Мультидисциплинарный подход к коррекции аккомодационно-рефракционных нарушений у пациентов зрительно-напряженного труда. *Офтальмология.* 2015; 12 (2): 68–73. [*Ovechkin I.G., Yudin V.E., Emelyanov G.A., Mironov A.V.* A multidisciplinary approach to the correction of accommodative refractive disorders in visually strenuous labor patients. *Ophthalmology in Russia.* 2015; 12 (2): 68–73 (In Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-2-68-73>

20. *Шакула А.В., Емельянов Г.А.* Оценка состояния аккомодации и качества жизни у пациентов зрительно-напряженного труда с расстройствами психологической адаптации. Вестник восстановительной медицины. 2013; 4: 52–6. [*Shakula A.V., Emelyanov G.A.* Assessment of the state of accommodation and quality of life in visually-intense labor patients with psychological adjustment disorders. Journal of restorative medicine and rehabilitation 2013; 4: 52–6 (In Russian)].
21. *Iqbal M., Said O., Ibrahim O., Soliman A.* Visual sequelae of Computer Vision Syndrome: A cross-sectional case-control study. J. Ophthalmol. 2021; Apr 2:6630286. [https://doi: 10.1155/2021/6630286](https://doi.org/10.1155/2021/6630286)
22. *Schiffman R. M., Christianson M. D., Jacobsen G., et al.* Reliability and validity of the ocular surface disease index. Arch. Ophthalmol. 2000; 118 (5): 615–21. [https://doi:10.1001/archophth.118.5.615](https://doi.org/10.1001/archophth.118.5.615)
23. *Нови А.А., Ионова Т.И.* Методологические стандарты разработки новых инструментов оценки симптомов в клинической медицине. Вестник международного центра исследования качества жизни. 2010; (15–16): 6–11. [*Novi A.A., Ionova T.I.* Methodological standards for the development of new symptom assessment tools in clinical medicine. Bulletin of the multinational center of the quality of life research. 2010; (15–16): 6–11 (In Russian)].

**Вклад авторов в работу:** И.Г. Овечкин, М.Е. Коновалов, В.Е. Юдин — разработка концепции и дизайна исследования, финальная подготовка статьи к публикации; О.Г. Лексунов — разработка концепции и дизайна исследования, написание статьи; Е.И. Ковригина — сбор данных, написание статьи.

**Authors' contribution:** I.G. Ovechkin, M.E. Kononov, V.E. Yudin — significant participation in the development of the concept and design of the study, the final preparation of the article for publication; O.G. Leksunov — significant participation in the development of the concept and the study design, writing of the article; E.I. Kovrigina — data collection, writing of the article.

*Поступила: 20.05.2021. Переработана: 09.06.2021. Принята к печати: 13.06.2021*  
*Originally received: 20.05.2021. Final revision: 09.06.2021. Accepted: 13.06.2021*

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

*Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, 125371, Волоколамское шоссе, 91*

**Игорь Геннадьевич Овечкин** — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии

**Михаил Егорович Коновалов** — д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии

*Офтальмологический центр Карелии, Республика Карелия, 185031, г. Петрозаводск, наб. Варкауса, 1 «Б»*

**Олег Геннадьевич Лексунов** — канд. мед. наук, заведующий офтальмологическим отделением, генеральный директор

**Екатерина Игоревна Ковригина** — врач-офтальмолог *ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств», Москва, 125080, Волоколамское ш., 11*

**Владимир Егорович Юдин** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской реабилитации и физических методов лечения с курсами остеопатии и паллиативной медицинской помощи

**Для контактов:** Игорь Геннадьевич Овечкин,  
doctoro@mail.ru

*Academy of postgraduate education, 91, Volokolamskoye Highway, Moscow, 125371, Russia*

**Igor G. Ovechkin** — Dr. of Med. Sci, professor, professor of the department of ophthalmology

**Mikhail E. Kononov** — Dr. of Med. Sci, professor, professor of the department of ophthalmology

*Ophthalmological Center of Karelia, 1B, Varkausa Quay, Republic of Karelia, Petrozavodsk, 185031, Russia*

**Oleg G. Leksunov** — Cand. of Med. Sci., head of the ophthalmology department, general director

**Ekaterina I. Kovrigina** — ophthalmologist *Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Highway, Moscow, 125080, Russia*

**Vladimir E. Yudin** — Dr. of Med. Sci, professor, head of the department of medical rehabilitation and physical methods of treatment with courses of osteopathy and palliative care

**Contact information:** Igor G. Ovechkin,  
doctoro@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-88-92>

# Оптико-реконструктивное лечение пациента с эссенциально-мезодермальной дистрофией радужки

Н.П. Соболев<sup>1</sup>✉, С.А. Борзенко<sup>1</sup>, М.А. Соболева<sup>1</sup>, Ю.В. Шкандина<sup>2</sup>, Е.П. Судакова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия

*Эссенциально-мезодермальная дистрофия радужки (ЭМДР) является разновидностью иридокорнеального эндотелиального синдрома и имеет хроническое прогрессирующее течение. Манифестирует с формирования в прикорневой зоне радужной оболочки локального фиброза, что в дальнейшем приводит к подтягиванию корня радужки и деформации зрачка. Цель работы — оценить результаты современного высокотехнологичного хирургического лечения пациента с ЭМДР, позволяющего повысить зрительные функции, предупредить декомпенсацию внутриглазного давления (ВГД), достигнуть желаемого косметического эффекта. Материал и методы. Под наблюдением находился пациент Р. 48 лет с диагнозом: «ОУ — ЭМДР, гиперметропия слабой степени, роговичный астигматизм, пресбиопия». С целью профилактики развития вторичной глаукомы, коррекции аномалий рефракции произведена факоэмульсификация с имплантацией мультифокальной торической интраокулярной линзы, синехиотомия, пластика радужки. Результаты. Интраоперационные осложнения отсутствовали. В раннем послеоперационном периоде пациент отмечал повышение остроты зрения со стабилизацией к 6-му месяцу, значимое снижение нежелательных оптических явлений (glare, halo) и был удовлетворен послеоперационным косметическим результатом. Уровень ВГД стабилизировался к 6-му месяцу после операции и находился в пределах допустимых значений к 9-му месяцу послеоперационного наблюдения. На контрольных сканограммах ультразвуковой биомикроскопии: «ОУ — роговица прозрачная, передняя камера меньше средней глубины, радужка — строма расслоена, угол передней камеры открыт на большем протяжении, цилиарное тело интактно, зрачок в центре, ИОЛ в капсульном мешке». Заключение. Описанный клинический случай демонстрирует успешность активного хирургического лечения редкой разновидности иридокорнеального эндотелиального синдрома, повышение зрительных функций, достижение желаемого косметического эффекта, улучшение качества жизни пациента трудоспособного возраста.*

**Ключевые слова:** эссенциально-мезодермальная дистрофия радужки; факоэмульсификация; синехиотомия; пластика радужки

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Соболев Н.П., Борзенко С.А., Соболева М.А., Шкандина Ю.В., Судакова Е.П. Оптико-реконструктивное лечение пациента с эссенциально-мезодермальной дистрофией радужки. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 88-92. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-88-92>



# Optical reconstructive treatment of a patient with essential mesodermal dystrophy of the iris

Nikolay P. Sobolev<sup>1</sup>, Sergey A. Borzenok<sup>1</sup>, Maria A. Soboleva<sup>1</sup>, Yuliana V. Shkandina<sup>2</sup>, Ekaterina P. Sudakova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 59a, Beskudnikovskiy Blvd., Moscow, 127486, Russia

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2, Bldg.4, Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia  
dr.soboleva.MA@yandex.ru

*Essentially mesodermal iris dystrophy (EMID) is a type of iridocorneal endothelial syndrome and has a chronic progressing character. It is observable after a local fibrosis is formed in the outer border of the iris, which subsequently causes the peripheral iris to pull up and leads to pupil deformation. **Purpose:** to evaluate the outcome of modern high-tech surgical treatment, which improves visual functions, prevents the decompensation of intraocular pressure and ensures a cosmetic effect. **Materials and methods.** Patient R., 48 yrs, was diagnosed with OU EMID, low hyperopia, astigmatism, and presbyopia. In order to prevent the development of secondary glaucoma and correct refractive anomalies, the patient was subjected to phacoemulsification with implantation of a multifocal toric IOL, synechiotomy, and iris plastic surgery. MTIOL was calculated using the VERION™ Image Guided System navigation computing complex (Alcon, USA) and the IOLMaster® 700 optical biometer (Carl ZEISS, Germany). **Results.** In early post-surgery period, the patient noted an increase in visual acuity, stabilized by the 6<sup>th</sup> month, a significant decrease of undesirable optical phenomena (glare, halo) and was satisfied with the postoperative cosmetic result. The level of intraocular pressure also stabilized by the 6<sup>th</sup> month after surgery and remained within the reference range by the 9<sup>th</sup> month. No intraoperative complications were observed. Control UBM scans showed transparent OU cornea, anterior chamber being shallower than the average depth, exfoliated stroma of the iris, moderate anterior chamber angle, intact ciliary body, centrally located pupil, IOL in capsule bag. **Conclusion.** The case describes a successful outcome of surgical treatment of a rare variety of iridocorneal endothelial syndrome, increase in visual functions, achievement of the desired cosmetic effect, and improvement in the quality of life of the working age patient.*

**Keywords:** iris mesodermal dystrophy; iridocorneal endothelial syndrome; phacoemulsification; synechiotomy; iris plastic surgery

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Sobolev N.P., Borzenok S.A., Soboleva M.A., Shkandina Yu.V., Sudakova E.P. Optical reconstructive treatment of a patient with essential mesodermal dystrophy of the iris. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 88-92 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-88-92>

Эссенциально-мезодермальная дистрофия радужки (ЭМДР) является разновидностью иридокорнеального эндотелиального синдрома и имеет хроническое прогрессирующее течение [1]. При данном заболевании преобладающим симптомом является выраженная атрофия радужки, вплоть до образования в ней сквозных отверстий [2]. ЭМДР манифестирует с формирования в прикорневой зоне радужной оболочки локального фиброза, что приводит к подтягиванию корня радужки и деформации зрачка [3, 4]. Разрастание фиброзной ткани в углу передней камеры (УПК), гониосинехии и передние синехии приводят у большинства пациентов к повышению офтальмотонуса с развитием вторичной глаукомы [1, 5]. Согласно данным литературы, в процесс, как правило, вовлекается один глаз, типичные пациенты — женщины молодого и среднего возраста, главным образом в возрасте 20–30 лет [2]. Этиопатогенез данного заболевания в настоящий момент недостаточно изучен. Исследователи придают значение таким факторам, как мезодермальный дисгенез, наследственная неполноценность трофической иннервации радужки, нейротрофические нарушения в организме, аллергические реакции, нарушение белкового обмена [3, 6, 7]. Дефекты радужной оболочки приводят к возникновению сферических и хроматических аберраций, диплопии, бликов, выраженной светобоязни, косметическому дефекту и к значительному снижению остроты зрения [8].

**ЦЕЛЬ** исследования — оценить результаты современного высокотехнологического хирургического лечения пациента с ЭМДР, позволяющего повысить зрительные

функции, предупредить декомпенсацию внутриглазного давления (ВГД), достигнуть желаемого косметического эффекта.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находился пациент Р. 48 лет, который обратился в ноябре 2018 г. в клинику МНТК «МГ» с предварительным диагнозом: «OU — ЭМДР, гиперметропия слабой степени, астигматизм, пресбиопия». Основные жалобы при поступлении: в течение 2 лет пациент отмечал боли ломящего характера в обоих глазах, переходящее двоение, блики, засветы, искажение, затуманивание зрения, после 35 лет — постепенное, прогрессирующее снижение остроты зрения вблизи, затрудненность чтения без очков, снижение остроты зрения вдаль последние 5–6 лет (менял очки 5 раз в год).

Из семейного анамнеза известно, что в ряде поколений ЭМДР не проявлялась. Соматически практически здоров. В молодом возрасте пациент не замечал косметического дефекта, связанного с радужной оболочкой, однако близкие подчеркивали ее своеобразие. У детей пациента ЭМДР не обнаружена. В анамнезе — частые удары по голове бытового характера. В клинику обратился в связи с ухудшением зрительных функций, отсутствием удовлетворенности от очковой коррекции.

Данные дооперационного обследования: острота зрения (Vis) OD = 0,1 sph +2,5 cyl +2,0 ax 45 = 1,0; Vis OS = 0,3 sph +2,0 cyl +0,5 ax 135 = 1,0; ВГД: OD 17 мм рт. ст.,

OS 18 мм рт. ст.; кератометрия (K): OD K1 43.25 ax 145; K2 45.00 ax 55, OS K1 43.75 ax 25; K2 44.50 ax 115; плотность эндотелиальных клеток: OD — 2264 мм<sup>2</sup>, OS — 1267 мм<sup>2</sup>. Биомикроскопия: OU — оптические среды прозрачны, передняя камера (ПК) меньше средней глубины, неравномерная. Радужка рыхлая, губчатого строения, субатрофичная, расщелена с участками истончения мезодермального листка. Зрачок эктопирован кверху, неправильной, овальной формы, реакция зрачка сохранена частично, ограничивается фиброзными тяжами.

OD — грубые передние синехии на 2, 8 и 10 ч простираются от зрачковой каймы до УПК. В верхней половине радужной оболочки определяются небольшие, причудливой формы сквозные дырчатые дефекты. Наблюдается исход выворота пигментной каймы — ее фиброз (рис. 1). OS — передняя подковообразная гониосинехия во внутреннем, нижнем, наружном сегментах, простирающаяся от поверхности радужки до угла передней камеры. По всей радужке определяются различные по форме и размеру дырчатые дефекты.

OU: хрусталик — факосклероз, глазное дно: диск зрительного нерва — бледно-розовый, э/д = 0,3; макулярная зона — без видимой патологии.

Гониоскопия: OU — передние гониосинехии, УПК облитерирован на большом протяжении. Данные оптической когерентной томографии (ОКТ) Visante OCT (Carl Zeiss,

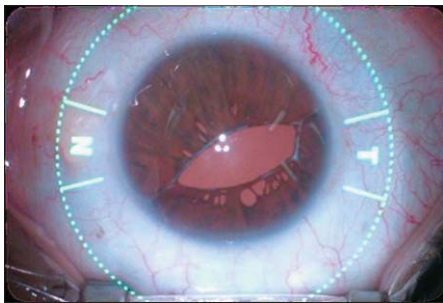


Рис. 1. OD до операции  
Fig. 1. OD before surgery

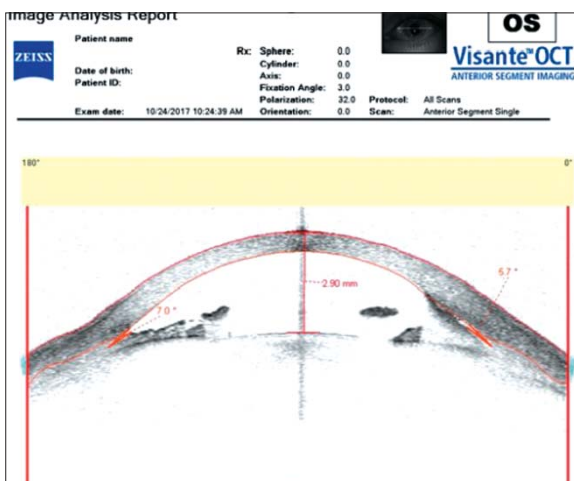


Рис. 2. Передние синехии, простирающиеся от зрачковой каймы до УПК. Расщеление стромы ткани радужки, УПК облитерирован на большом протяжении

Fig. 2. The anterior synechia, extending from the pupil border to the anterior chamber angle. Stratification of the stroma of the iris tissue, the angle of the anterior chamber is obliterated over a large extent

Германия): OU — УПК частично закрыт, общей протяженностью на OD не более 30 %, на OS — более 50 %, ПК меньше средней глубины, расслоение стромы ткани радужки (рис. 2).

Ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) Eye Cubed (Elex, Австралия): OU — роговица прозрачная, ПК меньше средней глубины, неравномерная, расслоение стромы ткани радужки, передние гониосинехии, УПК облитерирован на большем протяжении

Компьютерная кератотопография (Tomey, Япония): OU — сложный прямой правильный гиперметропический астигматизм, который позволил рекомендовать пациенту реабилитацию с помощью торических интраокулярных линз (рис. 3).

С целью профилактики развития вторичной глаукомы и коррекции аномалий рефракции была произведена факоэмульсификация (ФЭ) с имплантацией мультифокальной торической интраокулярной линзы (МТИОЛ), синехиотомия, закрытая иридопластика. Основные технические особенности ФЭ включали выполнение уменьшенного в диаметре переднего капсулорексиса (4 мм), а также использование максимально щадящих режимов ФЭ: снижение значений ирригации-аспирации (высота ирригационной емкости не более 80 см, вакуум не выше 250 мм рт. ст.), ультразвук в пульсовом режиме (80 пульсов в минуту) с дробной подачей и уменьшенной до 40 % мощностью.

Расчет МТИОЛ проводили с использованием данных навигационного вычислительного комплекса Verion<sup>™</sup> Image Guided System (Alcon, США) и оптического биометра IOLMaster<sup>®</sup> 700 (Carl Zeiss, Германия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении хирургического вмешательства осложнений не выявлено. В раннем послеоперационном периоде при контрольных осмотрах через 1 нед, 1 мес, 6 мес, 9 мес пациент отмечал повышение остроты зрения со стабилизацией к 6-му месяцу, значимое снижение нежелательных оптических феноменов (glare, halo) и удовлетворенность послеоперационным косметическим результатом (рис. 4).

Через 9 мес после операции Vis OD = 0,5 cyl -1,0 ax 140 = 0,9; Vis OS = 0,9 sph -0,5; cyl -0,5 ax 120 = 0,9 (четче). Уровень ВГД стабилизировался к 6-му месяцу после операции и находился в пределах нормативных значений к 9-му месяцу послеоперационного наблюдения: OD — 13 мм рт. ст., OS — 15 мм рт. ст.

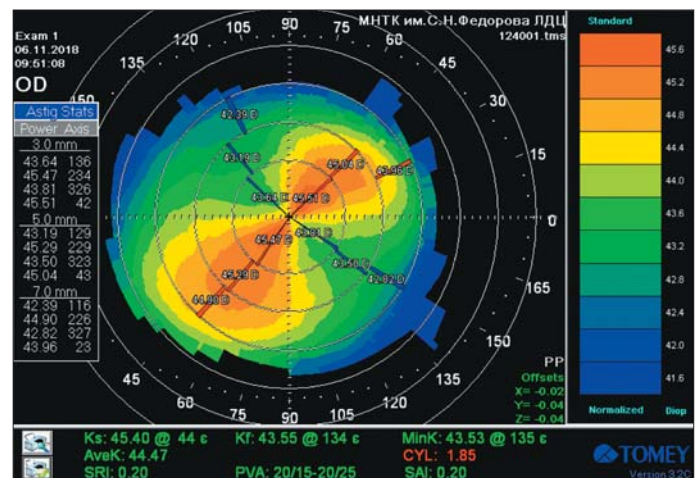


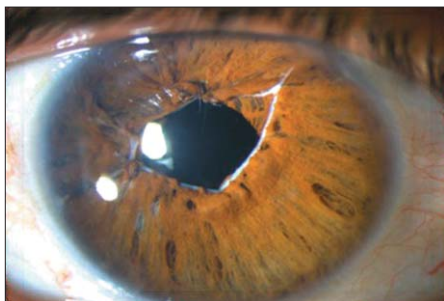
Рис. 3. OD: сложный прямой правильный гиперметропический астигматизм

Fig. 3. OD: complex direct with-the-rule hyperopic astigmatism

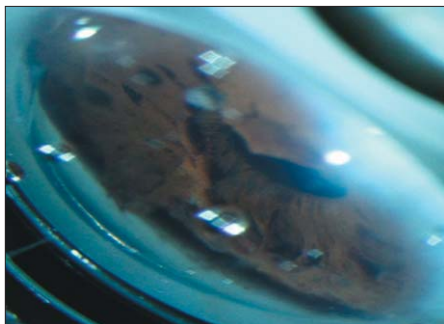
Гониоскопия: OU — единичные перемычки, УПК открыт на большом протяжении, степень пигментации — 3 (рис. 5).

УБМ: OD — роговица прозрачная, ПК меньше средней глубины, расслоение стромы радужки, УПК открыт на большом протяжении, цилиарное тело интактно, зрачок в центре, на 12 ч зрачковый край сформирован за счет наложения узлового шва на радужку, ее толщина в данной зоне больше за счет дубликатуры тканей, находится в интимной близости с ИОЛ, находящейся в капсульном мешке (рис. 6). OS — роговица прозрачная, ПК меньше средней глубины, расслоение стромы радужки, радужка приподнята и контактирует с эндотелием роговицы 0,43 мм<sup>2</sup>, УПК открыт на большом протяжении, цилиарное тело интактно, зрачок в центре, ИОЛ в капсульном мешке.

Данные ОКТ: OU — открытый УПК на большом протяжении, по сравнению с дооперационными данными увеличилась глубина ПК, расслоение стромы ткани радужки стабилизировано, тенденции к прогрессированию дистрофии не отмечено, зрачок расположен центрально, ИОЛ центрирована, находится в капсульном мешке.



**Рис. 4.** Вид OD спустя 9 мес после операции  
**Fig. 4.** OD 9 month after surgery



**Рис. 5.** OS после операции: единичные перемычки, УПК открыт на большом протяжении, степень пигментации — 3  
**Fig. 5.** OS after the surgery: single jumpers, anterior chamber angle is open over a long span, pigmentation degree is equal to 3



**Рис. 6.** Расслоение стромы ткани радужки, зрачок — в центре за счет сформированной дубликатуры тканей, ИОЛ в капсульном мешке

**Fig. 6.** Exfoliated iris tissue stroma, central position of the pupil due to the formed tissue duplication, IOL in capsular bag

## ОБСУЖДЕНИЕ

В доступной литературе отсутствуют данные о возможности выполнения ФЭ у пациентов с ЭМДР. В настоящее время существует два клинических подхода к ведению больных данной группы: консервативное (выжидательная тактика) и хирургическое лечение (симптоматическое). Перед врачом встает вопрос: «Какой метод выбрать сейчас?» Однозначного ответа на данный вопрос нет, каждый случай должен быть рассмотрен индивидуально. Хирургу необходимо выстроить последовательную методологию принятия решений. В нашем случае было несколько аргументов в пользу активной тактики ведения: потребность в получении максимальных зрительных функций, плохая переносимость очковой коррекции, риск развития вторичной глаукомы, отсутствие патологии глазного дна, компенсированное ВГД, желание пациента «действовать». В связи с этим был выбран микроинвазивный хирургический способ одномоментного решения нескольких задач. Имплантация МТИОЛ позволила скорректировать роговичный астигматизм, добиться высокой остроты зрения, обеспечила пациенту зрение на разные дистанции без дополнительной коррекции. В результате выполненной синехиотомии удалось восстановить форму зрачка, что потенциально может способствовать натяжению ткани в трабекулярной зоне и снижению риска возникновения вторичной глаукомы. Пластика радужки была необходима для восстановления анатомо-топографических взаимоотношений переднего отрезка глаза, осуществления основных функций радужной оболочки — диафрагмальной, защитной [9]. Благодаря проведенному лечению уменьшились жалобы пациента на оптические феномены, был достигнут желаемый косметический эффект.

Авторы понимают, что в данной ситуации мультифокальная коррекция — спорный вопрос, так как у данного типа ИОЛ существует зрачковая зависимость, однако из-за противопоказаний при ЭМДР к любым рефракционным операциям данный метод коррекции может быть альтернативой, требующей длительного динамического наблюдения, и в случае необходимости может быть первым этапом для создания условий имплантации иридохрусталиковой диафрагмы с фиксацией в цилиарной борозде. Проведение ФЭ с имплантацией современной МТИОЛ у пациентов с ЭМДР является эффективной методикой при условии обязательной пластики радужки. Поскольку возможно прогрессирование заболевания, предпочтительно выполнять капсулорексию меньшего диаметра. Техника выполнения ФЭ у пациентов данной группы имеет особенности по сравнению с классической и является сложновыполнимой на всех этапах операции, осложнение на любом из них может привести к невозможности продолжения ФЭ. Технология ФЭ + имплантация МТИОЛ в сочетании с пластикой радужки спустя 9 мес не привели к воспалительному процессу и ускорению дегенеративных процессов в глазах, способствовали повышению остроты и качества зрения, позволили скорректировать роговичный астигматизм, обеспечили пациенту высокие зрительные функции на разные дистанции без дополнительной коррекции и подъема ВГД. ФЭ с имплантацией МТИОЛ может являться операцией выбора у пациентов с данной патологией, однако требует большого опыта хирурга и длительного динамического наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует успешный результат активного хирургического лечения редкой разновидности иридохрустального эндотелиального

синдрома: повышение зрительных функций, достижение желаемого косметического эффекта, улучшение качества жизни пациента трудоспособного возраста.

#### Литература/References

1. Вельховер Е.С., Шульпина Н.Б., Алиева З.А., Ромашов Ф.Н. Иридодиагностика. Москва: Медицина; 1988. [Vel'khover E.S., Shul'pina N.B., Alieva Z.A., Romashov F.N. Iridodiagnosis. Moscow: Meditsina; 1988 (in Russian)].
2. Аветисов С.Э., Амбарцумян А.Р. Возможности ультразвуковой биомикроскопии в диагностике и мониторинге иридокорнеального эндотелиального синдрома. Современные технологии в медицине. 2012; 2: 57–61. [Avetisov S.E., Ambartsumyan A.R. The opportunities of ultrasound biomicroscopy in diagnosis and monitoring of iridocorneal endothelial syndrome. Modern technologies in medicine. 2012; 2: 57–61 (in Russian)].
3. Зайцева Н.В., Юрьева Т.Н., Шуко А.Г., Малышев В.В. Способ диагностики эссенциальной мезодермальной дистрофии радужки глаза. Патент РФ № 2255660; 2005. [Zaitseva N.V., Yuryeva T.N., Shchuko A.G., Malyshev V.V. A method for the diagnosis of essential mesodermal dystrophy of the iris. Patent RF № 2255660; 2005 (in Russian)].
4. Полтанова Т.И., Бессонова Л.А. Случай эссенциально-мезодермальной дистрофии радужки (клиническое наблюдение). Офтальмохирургия. 2012; 3: 85–7. [Poltanova T.I., Bessonova L.A. A case of essential mesodermal dystrophy of iris (A case report). Oftal'mokhirurgiya. 2012; 3: 85–7 (in Russian)].
5. Попова Л.И., Чупров А.Д., Демакова Л.В. К вопросу клинических особенностей глауком, связанных с мезодермальной атрофией радужки. Точка зрения. Восток-Запад, 2015; 1: 97–102. [Popova L.I., Chuprov A.D., Demakova L.V. On the clinical features of glaucoma associated with mesoderm atrophy of the iris. Tochka zreniya. Vostok-Zapad, 2015; 1: 97–102 (in Russian)].
6. Коровенков Р.И. Наследственные и врожденные заболевания глаз. Москва: Химиздат; 2006. [Korovenkov R.I. Hereditary and congenital eye diseases. Moscow: Khimizdat; 2006 (in Russian)].
7. Grub M., Schlote T., Rohrbach J.M. Einseitiges Glaukom bei progredienten Hornhaut-Iris-Veränderungen [Unilateral glaucoma with progressive changes to the cornea and iris]. Der Ophthalmologe. 2003; 100 (5): 414–5. doi: 10.1007/s00347-002-0680-3
8. Калинин Ю.Ю., Соболев Н.П., Новиков С.В., Зиновьева А.В., Невров Д.В. Клинико-функциональные результаты имплантации иридохрусталиковой диафрагмы с одномоментной сквозной субтотальной кератопластикой: опыт 15-летнего наблюдения пациента. Офтальмология. 2019; 16(1): 102–8. [Kalinin Y.Y., Sobolev N.P., Novikov S.V., Zinov'eva A.V., Nevrov D.V. Clinical and functional outcomes of lens-iris diaphragm implantation with simultaneous subtotal penetrating keratoplasty: a 15-year follow-up case report. Ophthalmology. 2019; 16(1): 102–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-102-108>
9. Ходжаев Н.С., Соболев Н.П., Мушкова И.А., Измайлова С.Б., Каримова А.Н. Система зрительной реабилитации пациентов с обширными дефектами структур переднего отрезка глазного яблока на основе имплантации иридохрусталиковой диафрагмы. Вестник офтальмологии. 2017; 6: 23–9. [Khodzhaev N.S., Sobolev N.P., Mushkova I.A., Izmailova S.B., Karimova A.N. Visual rehabilitation of patients with large post-traumatic defects of the anterior eye segment through iris-lens diaphragm implantation. Vestnik oftal'mologii. 2017; 6: 23–9 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133623-29>

**Вклад авторов в работу:** Н.П. Соболев, С.А. Борзенко — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации; М.А. Соболева, Ю.В. Шкандина — подготовка (написание) статьи, значимая переработка ее содержательной части; Е.П. Судакова — финальная подготовка проекта статьи к публикации.

**Author's contribution:** N.P. Sobolev, S.A. Borzenok — article design and concept, data collection and interpreting; M.A. Soboleva, Yu.V. Shkandina — writing the article; E.P. Sudakova — article final preparation for publication.

Поступила: 05.04.2020. Переработана: 13.04.2020. Принята к печати: 20.04.2020

Originally received: 05.04.2020. Final revision: 13.04.2020. Accepted: 20.04.2020

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Николай Петрович Соболев** — канд. мед. наук, главный врач

**Сергей Анатольевич Борзенко** — д-р мед. наук, профессор, руководитель Центра фундаментальных и прикладных медико-биологических проблем

**Мария Александровна Соболева** — аспирант

Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), ул. Большая Пироговская, д. 2, стр. 4, Москва, 119435, Россия

**Юлиана Викторовна Шкандина** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела хирургии хрусталика и интраокулярной коррекции

**Екатерина Павловна Судакова** — студентка

Для контактов: Мария Александровна Соболева, dr.soboleva.MA@yandex.ru

S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia

**Nikolay P. Sobolev** — Cand. of Med. Sci., chief physician

**Sergey A. Borzenok** — Dr. of Med. Sci., professor, head of the center for fundamental and applied biomedical problems

**Maria A. Soboleva** — PhD student, ORCID: 0000-0002-7124-709X

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, 2, Bldg.4, Bol'shaya Pirogovskaya St., Moscow, 119435, Russia

**Yuliana V. Shkandina** — Cand. of Med. Sci., researcher, department of lens surgery and intraocular correction

**Ekaterina P. Sudakova** — student

Contact information: Maria A. Soboleva, dr.soboleva.MA@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-93-96>

# Глазные проявления синдрома Фрейзера у детей. Клинический случай

Т.В. Судовская✉, Л.В. Коголева, Т.Н. Киселева, А.Н. Бедретдинов

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19,  
Москва, 105062, Россия  
sudovskaya\_tv@mail.ru

*Представлен клинический случай редкого генетического заболевания — синдрома Фрейзера у ребенка 1,5 мес. Синдром Фрейзера — врожденная патология, которая характеризуется разнообразной клинической симптоматикой и включает сочетание акрофациальных и урогенитальных аномалий, которое может сопровождаться криптофтальмом (анофтальмом или микрофтальмом). Комплексное клинико-инструментальное обследование ребенка позволило выявить следующие офтальмологические проявления синдрома Фрейзера: пороки развития век, укорочение и сужение глазных щелей, значительное уменьшение конъюнктивальной полости, микрокорнея, а также фиброз стекловидного тела и отслойку сетчатки. Нехирургическое лечение и реабилитация детей с врожденным микрофтальмом заключается в проведении ступенчатого глазного протезирования.*

**Ключевые слова:** синдром Фрейзера; врожденный микрофтальм; реабилитация детей с врожденным микрофтальмом

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Судовская Т.В., Коголева Л.В., Киселева Т.Н., Бедретдинов А.Н. Глазные проявления синдрома Фрейзера у детей. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 93-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-93-96>

## Ocular manifestations of Fraser syndrome in children. A clinical case

Tatiana V. Sudovskaya✉, Ludmila V. Kogoleva, Tatiana N. Kiseleva, Alexey N. Bedretdinov

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

*A clinical case of rare genetic disease, Fraser syndrome, in a 1.5-month-old infant is presented. Fraser syndrome is a congenital pathology characterized by diverse clinical symptoms, which involves a combination of acrofacial and urogenital abnormalities and may be accompanied by cryptophthalmos (anophthalmos or microphthalmos). A complex clinical and instrumental examination of the infant revealed the following ophthalmic manifestation of the Fraser syndrome: congenital abnormalities of eyelids, reduced palpebral fissures, significant reduction of the conjunctival sac, microcornea, vitreous fibrosis and retinal detachment. Non-surgical treatment and rehabilitation of infants with congenital microphthalmos consists in stepwise ocular prosthetics.*

**Keywords:** Fraser syndrome; congenital microphthalmos; rehabilitation of infants with congenital microphthalmos

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Sudovskaya T.V., Kogoleva L.V., Kiseleva T.N., Bedretdinov A.N. Ocular manifestations of Fraser syndrome in children. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2020; 14 (3): 93-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-93-96>

Синдром Фрейзера является редкой формой генетического заболевания, характеризующегося разнообразной клинической симптоматикой, сочетанием акрофациальных и урогенитальных аномалий с криптофтальмом (анофтальм или микрофтальм глазных яблок) или без него. Впервые синдром Фрейзера был им описан в 1964 г. [1]. Частота выявления данной аномалии составляет 4 случая на 1 млн новорожденных и один случай на 10 тыс. мертворожденных [2, 3].

Тип наследования данного заболевания — аутосомно-рецессивный и чаще встречается у детей, рожденных в близкородственных браках (при этом риск рецидива составляет около 25 %). Болезнь вызвана мутациями генов FRAS 1 и FRAS 2 [4].

Синдром Фрейзера включает в себя 4 основных признака: криптофтальм, синдактилия, аномалии развития половых органов, наличие аналогичных поражений у братьев или сестер. К дополнительным симптомам заболевания относятся нарушение строения носа, ушных раковин, атрезия или стеноз гортани, расщелина ротовой полости, гипертелоризм, пупочная грыжа, атрезия ануса, двусторонняя или односторонняя агенезия почек, скелетные аномалии и задержка умственного развития.

Диагноз устанавливается пренатально при выявлении сочетанной врожденной патологии: анофтальма или микрофтальма, синдактилии, обструктивной уропатии, атрезии гортани, асцита, водянки плода. Прогноз при атрезии гортани или агенезии почек летальный [3, 5]. Приводим собственное клиническое наблюдение синдрома Фрейзера.

Ребенок А. в возрасте 1,5 мес поступил в детское консультативно-поликлиническое отделение ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» МЗ РФ (далее — Центр) для обследования и лечения. У ребенка в одном из областных перинатальных центров был диагностирован синдром Фрейзера на основании симптомокомплекса врожденных пороков развития, таких как симблефарон, частичная аплазия, колобома верхнего века, ксероз роговицы, десцеметоцеле на правом глазу и рубцовая деформация век, микрофтальм, фиброз стекловидного тела на левом глазу.

Соматическая патология включала агенезию правой почки, брахисиндактилию, множественные аномалии лица, ушей, клитеромегалию. Сопутствующий диагноз: «пренатальное поражение ЦНС, синдром гипервозбудимости, мышечный гипертонус, постгипоксические нарушения».

В анамнезе отмечалось, что ребенок родился от первой беременности, роды в срок, масса тела при рождении — 3050 г., оценка по шкале Апгар — 8/8 баллов. После рождения: состояние ребенка средней тяжести за счет множественных пороков развития, неврологической симптоматики. Со слов матери, беременность протекала без особенностей. Иммунологическое исследование матери, включающее серологическую диагностику различных инфекций методом иммуноферментного анализа, выявило наличие антител к хламидиям, уреоплазме.

Результаты клинико-генеалогических исследований не показали отягощенности генеалогического анамнеза, однако следует отметить наличие близкородственного брака у родителей. Цитогенетическое исследование мамы ребенка установило нормальный женский кариотип — 46,XX. Диагноз: «синдром Фрейзера».

В результате ультразвукового исследования органов брюшной полости у ребенка установлены умеренные диффузные изменения в паренхиме единственной левой почки, пиелоэктазия 8 мм.

Офтальмологическое обследование ребенка на 7-й день жизни показало обширную колобому верхнего века справа,

и по экстренным показаниям была произведена операция — покровная кератопластика по Кунту с блефарорафией. Через 2 нед наложенные на веки швы прорезались, ребенок был направлен в детское консультативно-поликлиническое отделение Центра.

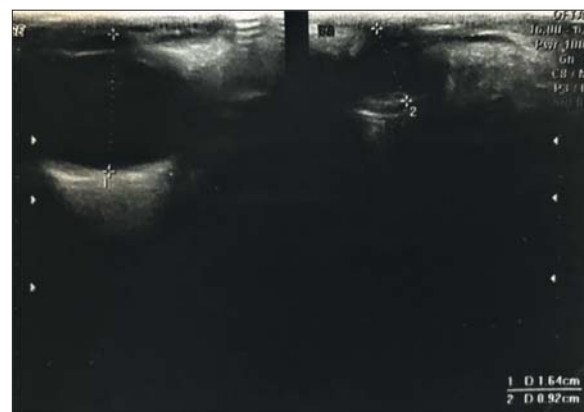
При внешнем осмотре обоих глаз выявлены множественные пороки развития век: рубцовая деформация, симблефарон, на правом глазу — обширная колобома верхнего века.

При биомикроскопии правого глаза определялись следующие изменения: уменьшение в размерах глазного яблока, смешанная инъеция, слизисто-гнойное отделяемое, микрокорнеа, ксероз роговицы, рубцовые изменения роговицы у лимба, десцеметоцеле в центре роговицы. Глубже лежащие отделы не визуализировались, рефлекс глазного дна отсутствовал. Слева отмечалось выраженное сужение глазной щели до 9,0–10,0 мм, уменьшение в размере конъюнктивальной полости с уплощением нижнего свода и зачаток глазного яблока, покрытого конъюнктивой (рис. 1).

С помощью эхографии установлено укорочение переднезадней оси (ПЗО) обоих глаз: 16,4 мм справа и 9,2 мм слева (рис. 2). В-сканирование правого глаза показало



**Рис. 1.** Внешний вид ребенка с синдромом Фрейзера  
**Fig. 1.** The infant with Fraser syndrome



**Рис. 2.** Эхография глаза (В-режим) ребенка с синдромом Фрейзера: глазные яблоки уменьшены в размерах: ПЗО справа — 16,4 мм; ПЗО слева — 9,2 мм

**Fig. 2.** Echography of the infant's eye with Fraser syndrome (B-mode): eyeballs are reduced in size: Axial length of the right eye — 16.4 mm; axial length of the left eye — 9.2 mm

отсутствие патологических изменений стекловидного тела и оболочек глаза; слева визуализировались признаки фиброза стекловидного тела, утолщение оболочек глаза и отслойка сетчатки. Ультразвуковое исследование орбиты с оценкой акустических и биометрических характеристик выявило уменьшение диаметра зрительного нерва в 2 раза по сравнению с возрастной нормой, толщина нерва с оболочками составляла не более 1,0 мм. Ход зрительного нерва в орбите и экстраокулярные мышцы не изменены.

На основании анамнеза, результатов клинико-инструментального обследования установлен диагноз: «множественные пороки развития век, рубцовая деформация век, симблефарон обоих глаз, обширная колобома верхнего века, микрофтальм II степени, микрокорнеа, десцеметовые целы правого глаза и микрофтальм III степени, фиброз стекловидного тела, отслойка сетчатки левого глаза».

После консультации ребенка в отделе пластической хирургии и глазного протезирования Центра было рекомендовано проведение с органосохранной целью повторной блефарорафии на правом глазу в условиях многопрофильного стационара с учетом тяжелой соматической патологии ребенка, а затем ступенчатое глазное протезирование на левом глазу.

По данным литературы, реабилитация детей с врожденным микрофтальмом включает ступенчатое протезирование, целью которого является исправление косметического дефекта и профилактика прогрессирующей асимметрии лицевого скелета черепа [6, 7].

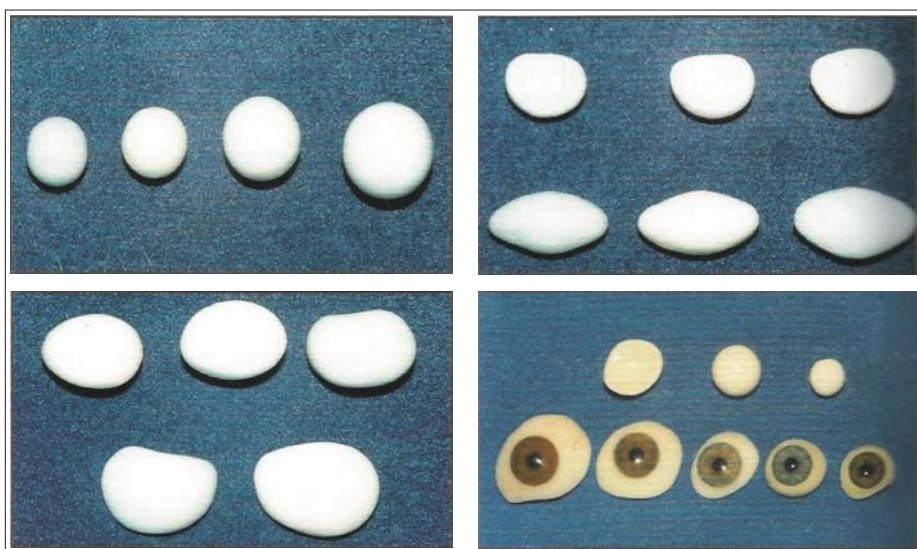
После операции блефарорафии на правом глазу приступили к первичному глазному протезированию слева. На первом этапе протезирование у ребенка было затруднено из-за резкого уменьшения конъюнктивальной полости и узкой глазной щели. В связи с этим вначале был использован круглый конформатор в виде горошины минимальных размеров, диаметром 5–7 мм. Из-за узкой глазной щели конформатор хорошо удерживался в полости (рис. 3). Протез в конъюнктивальной полости находился круглосymmetricно. Для профилактики конъюнктивита и гигиенического ухода назначали инстилляцию водного раствора хлоргексидина 0,05 % или мирамистина 0,01 %.

Второй этап протезирования был назначен ребенку через 4 нед для постепенного увеличения размеров конформатора. В дальнейшем ступенчатое протезирование рекомендовали проводить каждые 4–6 нед и менять форму протезов на двояковыпуклые или плосковыпуклые конформаторы, а затем на протезы малого размера стандартных форм [6, 7].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представлен клинический случай синдрома Фрейзера, который является редкой врожденной патологией у детей и может сочетаться не только с микрофтальмом, но и с другими офтальмологическими проявлениями в виде аномалий развития век, укорочения и сужения глазных щелей, значительного уменьшения конъюнктивальной полости, микрокорнеа, а также фиброза стекловидного тела и отслойки сетчатки. Соматический статус таких детей характеризуется следующими пороками развития: агенезией одной или двух почек, брахисиндактилией, множественными аномалиями лица, ушей, клитеромегалией. Нередко имеет место пренатальное поражение ЦНС, синдром гипервозбудимости, мышечный гипертонус, постгипоксические нарушения.

Все вышеизложенное позволяет рекомендовать в клинической практике детям с синдромом Фрейзера проведение комплексного обследования, включающего, помимо стандартных офтальмологических методов, проведение эхографии глазных яблок (если они имеются) и орбит с регистрацией биометрических параметров ПЗО глаза и зрительных нервов. Обязательным условием является лечение и наблюдение у следующих специалистов: педиатра, невролога, кардиолога, хирурга-ортопеда, генетика с назначением цитогенетических исследований, а также компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и ультразвукового исследования внутренних органов. При врожденном микрофтальме необходима консультация специалистов в области пластической хирургии. Реабилитация детей с врожденным микрофтальмом заключается в проведении ступенчатого глазного протезирования с постепенным увеличением размеров конформаторов и назначении стандартных глазных протезов каждые 4–6 нед.



**Рис. 3.** Набор конформаторов и протезов для ступенчатого протезирования при врожденном анофтальме

**Fig. 3.** A set of conformers and prostheses for step-function ocular prosthesis in the congenital anophthalmos

## Литература/References

1. Frasier S.D., Bashore R.A., Mosier H.D. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygous twins. *The Journal of Pediatrics*. 1964; 64 (5): 740–5.
2. Escander B.S., Shehate B.M. Fraser syndrome: a new case report with review of the literature. *Fetal. Pediatr. Pathol.* 2008; 27 (2): 99–104. doi: 10.1080/15513810802077628
3. Mbonda A., Endomba F., Kanmony U., Nkeck J., Toche J. Diagnosis of Fraser syndrome missed out until the age of six months old in low-resource setting: a case report. *BMC Pediatrics*. 2019; (13): 152–8. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1673-6>
4. Hoefele J., Wilhein C., Shiesser M., Mack R., Rost I. Expanding the mutation spectrum for Fraser syndrome: identification of a novel heterozygous deletion in FRAS1 Gene. *Center for Human Genetics and Laboratory Medicine, Martinsried, Germany*. 2013; 520 (2): 194–7.
5. Брюханова Н.О., Мещерякова Т.И., Жилина С.С. и др. Синдром Фрейзера (описание клинического случая). *Детская больница*. 2014; 1: 41–4. [Brjukhanova N.O., Meshherjakova T.I., Zhilina S.S., et al. Fraser syndrome (clinical case). *Detskaja bol'nica*, 2014; (1): 41–4 (In Russian)].

6. *Филатова И.А.* Анофтальм. Патология и лечение. Москва: Медицина; 2007. [*Filatova I.A.* Anophthalmia. Pathology and treatment. Moscow: Meditsina; 2007 (in Russian)].
7. *Филатова И.А.* Оптимальный подход к реабилитации пациентов с врожденным анофтальмом и микрофтальмом. Российская пед-

диатрическая офтальмология. 2014; 2: 44–8. [*Filatova I.A.* Optimal approach to the rehabilitation of patients with congenital anophthalmos and microphthalmos. Rossijskaja pediatričeskaja oftal'mologija. 2014; 2: 44–8 (In Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Т.В. Судовская — написание и подготовка статьи к публикации; Л.В. Коголева — анализ и интерпретация результатов обследования; Т.Н. Киселева — сбор данных, научное редактирование; А.Н. Бедретдинов — сбор данных, написание текста.

**Author's contribution:** T.V. Sudovskaya — writing and preparation of the article for publication, L.V. Kogoleva — analysis and interpretation of the examinations results, T.N. Kiseleva — data collection, scientific editing, A.N. Bedretdinov — data collection, writing of the article.

*Поступила: 14.05.2020. Переработана: 10.06.2020. Принята к печати: 13.06.2020*

*Originally received: 14.05.2020. Final revision: 10.06.2020. Accepted: 13.06.2020*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Татьяна Викторовна Судовская** — д-р мед. наук, врач-офтальмолог детского консультативно-поликлинического отделения

**Людмила Викторовна Коголева** — д-р мед. наук, руководитель детского консультативно-поликлинического отделения

**Татьяна Николаевна Киселева** — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

**Алексей Наилевич Бедретдинов** — канд. мед наук, научный сотрудник отдела ультразвуковых исследований

**Для контактов:** Татьяна Викторовна Судовская, sudovskaya\_tv@mail.ru

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

**Tatiana V. Sudovskaya** — Dr. Med. Sci., ophthalmologist, children's consultative and outpatient department

**Ludmila V. Kogoleva** — Dr. of Med. Sci., head of the children's consultative and outpatient department

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

**Aleksey N. Bedretdinov** — Cand. of Med. Sci., scientific researcher of ultrasound diagnostic department

**Contact information:** Tatiana V. Sudovskaya, sudovskaya\_tv@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-97-101>



# Хирургическое лечение первичного и рецидивирующего птеригиума

И.А. Филатова, Ю.П. Кондратьева✉, Ю.И. Бородин

ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105037, Россия

**Цель работы** — изучить результаты хирургического лечения и особенности заживления первичного и рецидивирующего птеригиума. **Материал и методы.** Проведено клиническое наблюдение 97 пациентов (117 глаз) с птеригиумом различной степени, из них 58 мужчин и 39 женщин, средний возраст —  $51,5 \pm 4,2$  года. Пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от степени птеригиума, частоты рецидивов и вида хирургического лечения. Период наблюдения составил от года до 3 лет. **Результаты.** Показано, что первичные птеригиумы I степени целесообразно оперировать по методике Мак-Рейнольдса, для удаления птеригиума II и более степени с пластикой конъюнктивы оптимальна пересадка свободного лоскута, для рецидивирующего птеригиума III и более степени рекомендуется комбинированное лечение: удаление птеригиума с использованием брахитерапии. **Заключение.** Для адекватного функционального результата операции необходим индивидуальный подход к каждому случаю в зависимости от степени распространения птеригиума.

**Ключевые слова:** птеригиум; хирургическое лечение; брахитерапия птеригиума

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Филатова И.А., Кондратьева Ю.П., Бородин Ю.И. хирургическое лечение первичного и рецидивирующего птеригиума. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 97-101. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-97-101>

## Surgical treatment of primary and recurrent pterygium

Irina A. Filatova, Julia P. Kondratyeva✉, Yury I. Borodin

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

**Purpose:** to study the results of surgical treatment and the course of healing of primary and recurrent pterygium. **Material and methods.** 97 patients (117 eyes) with varying degrees of pterygium, of which 58 were men and 39 women, were clinically observed for 1 to 3 years. The patients, aged  $51.5 \pm 4.2$  on average, were divided into 3 groups depending on the degree of pterygium, the frequency of relapses and the type of surgical treatment. **Results.** It was shown that primary pterygium of the I degree should best be operated according to McReynolds method, pterygium of the II degree or higher should optimally be removed with conjunctival plastics by a free flap grafting, while for recurrent pterygium of the III degree or higher, combined treatment is recommended: removal of the pterygium using brachytherapy. **Conclusion.** For an adequate functional result of surgery, an individual approach is required for each case depending on pterygium proliferation stage.

**Keywords:** pterygium; surgical treatment; brachytherapy

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Filatova I.A., Kondratyeva J.P., Borodin Yu.I. Surgical treatment of primary and recurrent pterygium. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 97-101 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-97-101>

Термин «птеригиум» происходит от латинского pterygion — pterygos и переводится как «крыло». Частота заболевания в популяции населения варьирует от 5 до 25 % случаев [1]. Как правило, птеригиум растет с носовой стороны конъюнктивы и поражает сначала один глаз, а через некоторое время второй. Различают головку, шейку и тело птеригиума. По мере прогрессирования отмечают пять степеней роста: птеригиум доходит до лимба — I, начальная степень, головка находится на середине между лимбом и краем умеренно расширенного зрачка — II степень, головка находится у края зрачка — III степень, головка достигает центра роговицы — IV степень, головка заходит за центр роговицы и может достигать уровня противоположного края зрачка — V степень [2].

Среди этиологических факторов этого заболевания выделяют воздействие ультрафиолетового излучения, предшествующие заболевания — синдром «сухого глаза» и пингвекулу, наследственность, а также нарушение кровообращения мышцы глаза, соответствующей проекции птеригиума [3–9].

Ряд авторов в патогенезе птеригиума рассматривают роль нарушения окислительно-восстановительных процессов, активацию различных цитокинов и факторов роста, пролиферацию конъюнктивального эпителия. Доказана роль цитологических критериев в зависимости от степени активности заболевания — птеригиум с прогрессированием и без прогрессирования. Фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) был обнаружен в повышенных количествах в эпителии птеригиума при сравнительной оценке с нормальной тканью конъюнктивы. При помощи полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскриптазой было также подтверждено участие VEGF в рецидивах птеригиума [10–14].

С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) определены клинические формы птеригиума (стационарный или прогрессирующий), проанализированы изменения анатомических взаимодействий структур переднего сегмента глаза на различных стадиях, разработаны критерии прогрессирования заболевания [5].

В зарубежной и отечественной литературе описаны различные виды хирургического лечения птеригиума в зависимости от его степени и прогрессирования: удаление птеригиума, создание искусственного барьера (применение различных трансплантатов — роговицы, слизистой губы, аллотрансплантатов), а также комбинированное лечение с применением адьювантов (интраоперационно и в послеоперационном периоде), антиметаболитов, стероидов, ингибиторов VEGF, послеоперационное бета-облучение, лечение с помощью эксимерного лазера, послойная кератопластика [4, 10, 14, 15].

Частота рецидивов птеригиума после различных видов хирургического лечения составляет 4,75–89 % случаев [16–18]. При первичных птеригиумах I–II степени и при отсутствии у пациента тяжелых системных заболеваний может применяться хирургическое лечение по методике Мак-Рейнольдса (после отсепаровки птеригиума от роговицы на головку птеригиума накладывают П-образный шов, затем головку подворачивают в образующий конъюнктивальный карман, тем самым край лоскута прилегает к обнаженному лимбу, при этом не покрывают роговицу и не оставляют обнаженную широкую полосу склеры). В то же время при птеригиумах II–III степени, при рецидивах, двусторонних птеригиумах, при тяжелых сопутствующих системных заболеваниях должна использоваться лимбальная ауто- или аллотрансплантация [1, 4]. Однако вопрос о выборе метода хирургического лечения птеригиума до сих пор остается дискутабельным.

**ЦЕЛЬ** работы — изучить особенности заживления и результаты хирургического лечения первичного и рецидивирующего птеригиума.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клиническое исследование включает 97 пациентов (117 глаз), в том числе 58 мужчин и 39 женщин, в возрасте 21–69 лет (в среднем  $51,5 \pm 4,2$  года) с птеригиумом I–IV степени, из них у 20 (17,9 %) пациентов птеригиум был на обоих глазах, у 52 (53,6 %) была прогрессирующая форма (оперированный птеригиум 2–12 раз ранее по месту жительства).

Стандартное офтальмологическое обследование включало визометрию, статическую периметрию, биомикроскопию, тонометрию, прямую и обратную офтальмоскопию.

У всех пациентов был выявлен астигматизм: слабой степени в 63 (53,8 %) глазах, средней степени — в 45 (38,5 %), высокой степени — в 9 (7,7 %). Подвижность глазного яблока в 13 (11,1 %) случаях была ограничена кнутри, в 5 (5,15 %) случаях — при отведении глаза кнаружи.

Оперативное лечение выполнено с учетом степени птеригиума: на глазах с птеригиумом I степени мы использовали методику по Мак-Рейнольдсу, в случае птеригиума II–IV степени выполняли пересадку свободного лоскута собственной конъюнктивы с верхнего свода. При многократных рецидивах птеригиума I–IV степени проведено комбинированное лечение: удаление птеригиума с последующей брахитерапией. В связи с этим пациенты были разделены на 3 группы в зависимости от вида хирургического лечения: 1-я группа — основная (64 глаза) — произведена операция удаления птеригиума с пластикой конъюнктивы свободным лоскутом; 2-я группа (5 глаз) — комбинированное лечение: удаление птеригиума с последующей брахитерапией; 3-я группа — группа сравнения (48 глаз) — пациентам этой группы произведена операция удаления птеригиума по Мак-Рейнольдсу.

При биомикроскопии были выделены 3 степени васкуляризации роговицы: I — скудная васкуляризация — сосуды сужены, запустевшие сосуды в небольшом количестве — 54 (46,1 %) глаза; II — васкуляризация умеренная — калибр сосудов шире, количество сосудов больше — 58 (49,6 %) глаз; III — васкуляризация выраженная — обильное количество сосудов, сосуды все расширены — 5 (4,3 %) глаз.

*Основные этапы хирургического лечения.* В 1-й группе (64 глаза): после полной отсепаровки птеригиума от роговицы и удаления птеригиума на всем протяжении образовывался дефект и дефицит конъюнктивы в этой области. В верхнем своде этого же глаза производили гидропрепаровку конъюнктивы, после чего выкраивали лоскут необходимых размеров, который пересаживали в область дефекта. Свободный лоскут пришивали по периметру узловыми швами. В месте взятия лоскута конъюнктиву ушивали непрерывным швом. Пациентам накладывали тугую бинтовую повязку на 3 дня. Снятие швов выполняли на 14-е сутки после операции.

Пациентам 2-й группы (5 глаз) проведено комбинированное лечение: удаление птеригиума без пластики, т. е. склера в зоне операции остается неприкрытой конъюнктивой («голая склера»). После полного иссечения птеригиума и очищения склеры и лимба в проекции «голой склеры» производили брахитерапию — контактное бета-облучение области операционной раны аппликатором стронций/иттрий 90 мощностью 1,0–1,5 Гр/мин разовой поверхностной дозой от 5,3 до 12,9 Гр, что составляло суммарно 15,9–38,7 Гр. Контактное бета-облучение проводили 3 дня подряд.

В 3-й группе (48 глаз) после отсепаровки птеригиума от роговицы на головку птеригиума накладывали П-образный шов, затем головку подворачивали в образованный конъюнктивальный карман, тем самым край лоскута прилегал к обнаженному лимбу, при этом он не покрывал роговицу и не оставлял обнаженной широкую полосу склеры. В случае необходимости накладывали два дополнительных шва, укрепляющих лоскут на эписклере. Снятие швов выполняли на 10–14-е сутки после операции.

Динамическое наблюдение выполняли через 3, 7, 14 дней после операции (при необходимости швы снимали в амбулаторных условиях), а также через 1, 3, 6, 12 м и через 1,5, 2 и 3 года. Срок наблюдения пациентов составил от года до 3 лет.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень внутриглазного давления (ВГД) у пациентов 1-й и 3-й группы на протяжении всего периода оставался стабильно нормальным —  $14,8 \pm 1,3$  мм рт. ст., у пациентов 2-й группы уровень ВГД после операции составлял  $19,3 \pm 2,6$  мм рт. ст.

При динамическом наблюдении особое внимание уделяли состоянию роговицы, собственной конъюнктиве, пересаженному лоскуту конъюнктивы и обнаженному участку склеры.

Ранний послеоперационный период во всех случаях протекал без осложнений. У пациентов 1-й группы гиперемия и отек конъюнктивы сохранялись до 3 нед. Эпителизацию роговицы в области лимба наблюдали на 3–4-е сутки после операции, а полную эпителизацию — на 7-е сутки. Свободный лоскут конъюнктивы прилегал без сокращения, и через 6 мес границы лоскута практически не визуализировались (рис. 1–3).

Важно отметить, что у пациентов этой группы покрытие склеры в зоне лимба осуществляется собственной конъюнктивой, не обладающей антигенными свойствами, что, на наш взгляд, улучшает процессы эпителизации роговицы и конъюнктивы.

У пациентов 2-й группы гиперемия и отек конъюнктивы сохранялись до 2 мес. У одного пациента наблюдался также отек верхнего века в течение 40 дней. Эпителизацию роговицы в области лимба наблюдали на 10–12-е сутки, при этом полную эпителизацию — на 14–16-е сутки. Обнаженные участки склеры на всем протяжении динамического наблюдения оставались спокойными, заживление конъюнктивальной раны наблюдали через 1,5–2 мес после последнего сеанса брахитерапии (рис. 4–7).

У пациентов 3-й группы в области смещенной головки в нижнем своде выявлено усиление сосудистого рисунка на 3–4-е сутки после операции,

полную эпителизацию роговицы наблюдали на 7-е сутки, гиперемию и отек конъюнктивы — в течение 20 дней.

В ходе исследования в послеоперационном периоде до 6 мес ни у одного пациента не было выявлено ограничения подвижности и диплопии, астигматизм после операции был отмечен только в 6 (5,13 %) случаях.

При рецидивирующих птеригиумах мы придерживались следующей тактики: рецидив оперированного птеригиума I степени устраняли с пластикой конъюнктивы путем пересадки свободного лоскута, рецидив оперированного птеригиума II и более степени при активной васкуляризации — методом комбинированного лечения: удаление птеригиума с брахитерапией.

Как показали наши результаты, методика Мак-Рейнольдса эффективна только при начальной степени



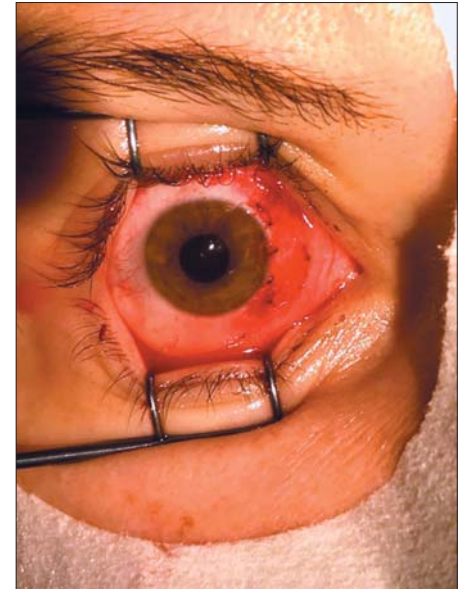
**Рис. 1.** Птеригиум до операции. Пациент 1-й (основной) группы: птеригиум удален с пластикой конъюнктивы свободным лоскутом

**Fig. 1.** Pterygium before surgery. Patient of the 1 main group: removal of the pterygium with plastic surgery of the conjunctiva using a free flap



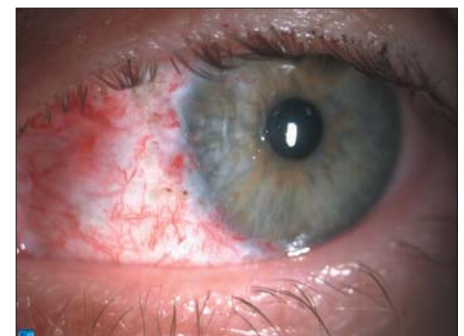
**Рис. 2.** Глаз через 10 дней после операции при взгляде вправо. Пациент 1-й (основной) группы: птеригиум удален с пластикой конъюнктивы свободным лоскутом

**Fig. 2.** The eye 10 days after the operation when looking to the right. Patient of the 1 main group: removal of the pterygium with plastic surgery of the conjunctiva using a free flap



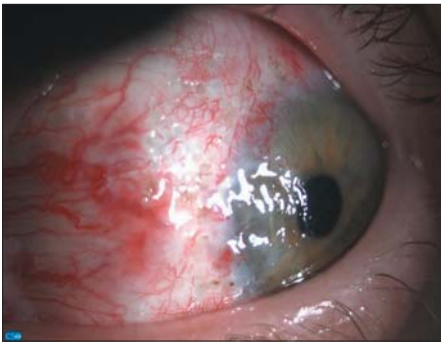
**Рис. 3.** Глаз через 10 дней после операции при взгляде прямо. Пациент 1-й (основной) группы: птеригиум удален с пластикой конъюнктивы свободным лоскутом

**Fig. 3.** The eye 10 days after the operation when looking straight ahead. Patient of the 1 main group: removal of the pterygium with plastic surgery of the conjunctiva using a free flap

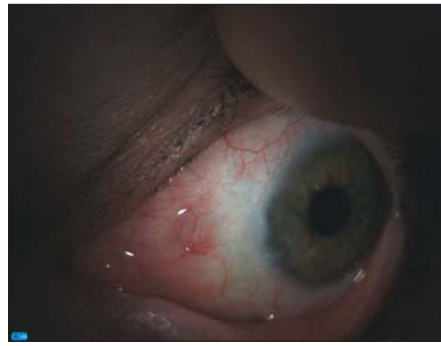


**Рис. 4.** Глаз после операции. Пациент 2-й группы: удаление птеригиума с последующей брахитерапией

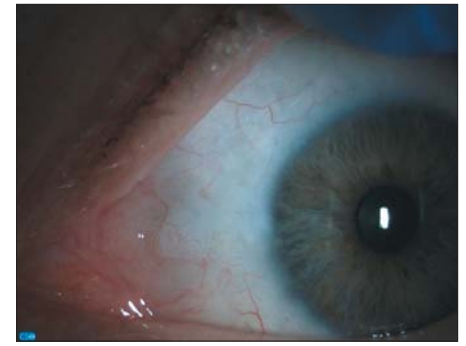
**Fig. 4.** The eye after surgery. Patient of group 2: removal of the pterygium followed by brachytherapy



**Рис. 5.** Глаз после операции при взгляде налево. Пациент 2-й группы: удаление птеригиума с последующей брахитерапией



**Рис. 6.** Глаз через 3 мес после операции. Пациент 2-й группы: удаление птеригиума с последующей брахитерапией



**Рис. 7.** Глаз через год после операции. Пациент 2-й группы: удаление птеригиума с последующей брахитерапией

птеригиума и скудной васкуляризации. В нашем исследовании рецидив птеригиума у пациентов 1-й группы был выявлен через 12 мес в одном (0,85 %) глазу, в 3-й группе — через 2 мес — на 4 (3,42 %) глазах. У пациентов 2-й группы на всем протяжении динамического наблюдения рецидивов заболевания не выявлено. Во всех случаях после операции достигнуты высокие функциональные и косметические результаты.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для адекватного функционального результата операции к каждому случаю необходим индивидуальный подход в зависимости от степени распространения птеригиума. Так, все первичные птеригиумы I степени со скудной васкуляризацией, рост которых был постепенный — на протяжении 5–7 лет, мы рекомендуем оперировать по методике Мак-Рейнольдса; птеригиумы II и более степени с умеренной васкуляризацией и достаточно быстрым ростом на протяжении до 3 лет — методом удаления птеригиума с пластикой конъюнктивы путем пересадки свободного лоскута. Конъюнктивальная пластика путем пересадки свободного лоскута эффективна при птеригиуме II и более степени с умеренной васкуляризацией. Данная методика позволяет не только устранить дискомфорт и восстановить анатомическую структуру угла глаза, но и нормализовать подвижность глазного яблока и ликвидировать диплопию. Комбинированное лечение: удаление птеригиума с использованием брахитерапии — является методом выбора многократно оперированного и рецидивирующего птеригиума III и более степени. Многократно рецидивирующие птеригиумы требуют применения своевременного и адекватного хирургического лечения, что позволяет добиться хорошего функционального эффекта.

## Литература/References

1. *Hovanesian J.* Pterygium: techniques and technologies for surgical success. NJ: SLACK; 2012.
2. *Титаренко З.Д., Гончар П.Ф., Титаренко И.В.* Птеригиум. Кишинев; 1993. [*Titarenko Z.D., Gonchar P.F., Titarenko I.V.* Pterigium. Kishinev; 1993 (In Russian)].
3. *Romano V., Steger B., Kovacava A., Kaye S., Willoughby C.* Further evidence for heredity of pterygium. *Ophthalmic Genetics.* 2016; 37 (4): 434–6. <https://doi.org/10.3109/13816810.2015.1111911>
4. *Маложен С.А., Труфанов С.В., Крахмалева Д.А.* Птеригиум: этиология, патогенез, лечение. *Вестник офтальмологии.* 2017; 133 (5): 76–83. [*Malozhen S.A., Trufanov S.V., Krakhmaleva D.A.* Pterygium: etiology, pathogenesis, treatment.

5. *Петраевский А.В., Тришкин К.С., Адельшина Н.А.* Морфогенез птеригиума по данным оптической когерентной томографии. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2015; 2: 108–11. [*Petraevsky A.V., Trishkin K.S., Adeshina N.A.* Pterygium morphogenesis according to optical coherence tomography. *Meditsinskij vestnik.* 2015; 2: 108–11 (In Russian)].
6. *Петраевский А.В., Тришкин К.С.* Патогенетическая связь птеригиума и синдрома «сухого глаза»: клинично-цитологическое исследование. *Вестник офтальмологии.* 2014; 1: 52–6. [*Petraevsky A.V., Trishkin K.S.* Pathogenetic relationship between pterygium and dry eye syndrome (clinical and cytological study). *Vestnik oftal'mologii.* 2014; 1: 52–6 (In Russian)].
7. *Coroneo M., Di Girolamo N., Wakefield D.* The pathogenesis of pterygia. *Current Opinion in Ophthalmology.* 1999; 10(4): 282–8. <http://dx.doi.org/10.1097/00055735-199908000-00011>
8. *Raizada I.N., Bathnagar N.K.* Pinguecula and pterygium (a histopathological study). *Indian J. Ophthalmol.* 1976; 24: 16–8.
9. *Song Y.S., Ryu Y.H., Choi S.R., Kim J.C.* The involvement of adult stem cells originated bone marrow in the pathogenesis of pterygia. *Yonsei Medical Journal.* 2005; 46 (5): 687–92. <https://doi.org/10.3349/ymj.2005.46.5.687>
10. *Петраевский А.В., Тришкин К.С.* Хирургическое лечение птеригиума. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (1): 85–7. [*Petraevsky A.V., Trishkin K.S.* Surgical treatment of pterygium. *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 134 (1): 85–8 (In Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134185-88>
11. *Юрвева Т.Н., Шуко А.Г., Порядин В.Р., Батороев Ю.К., Кузьмин С.В.* Роль факторов роста в формировании и прогрессировании птеригиума. *Офтальмохирургия.* 2013; 4: 60–4. [*Yurieva T.N., Shchuko A.G., Poryadin V.R., Batoroev Y.K., Kuzmin S.V.* The role of growth factors in the formation and progression of pterygium. *Ophthalmosurgery.* 2013; 4: 60–4 (In Russian)].
12. *Сердюк В.Н., Пилипенко Л.Ю.* Птеригиум. Этиология, патогенез, лечение, современный взгляд. *Офтальмология Восточная Европа.* 2015; 27 (4): 92–9. [*Serdyuk V.H., Pylipenko L.Yu.* Pterygium. Etiology. Pathogenesis. Treatment. Modern view. *Ophthalmology Eastern Europe.* Minsk; 2015; 4 (27): 92–9 (In Russian)].
13. *Lee D., Cho H., Kim J., Choi J., Joo C.* Expression of vascular endothelial growth factor and inducible nitric oxide synthase in pterygia. *Cornea.* 2001; 20 (7): 738–42. [doi:10.1097/00003226-2001110000-00013](https://doi.org/10.1097/00003226-2001110000-00013)
14. *Di Girolamo N., Chui J., Coroneo M., Wakefield D.* Pathogenesis of pterygia: role of cytokines, growth factor, and matrix metalloproteinases. *Progress in Retinal and Eye Research.* 2004; 23 (2): 195–228. [doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.02.002](https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2004.02.002)
15. *Бородин Ю.И., Вальский В.В., Веруго Е.Н.* Отдаленные результаты комбинированного лечения рецидивирующего птеригиума. *Офтальмология.* 2007; 3: 29–33. [*Borodin Yu.I., Valsky V.V., Verigo E.N.* Late results of combined treatment of recurrent pterygium. *Ophthalmology.* 2007; 3: 29–33 (In Russian)].
16. *Alpay A., Ugurbas S.H., Erdogan B.* Comparing techniques for pterygium surgery. *Clinical ophthalmology.* 2009; 3: 69–74. [doi: 10.2147/OPTH.S2767](https://doi.org/10.2147/OPTH.S2767)
17. *Prabhasawat P., Barton K., Burkett G., Tseng S.* Comparison of conjunctival autografts, amnion membrane grafts, and primary closure for pterygium excision. *Ophthalmology.* 1997; 104 (6): 974–85. [doi: 10.1016/S0161-6420\(97\)30197-3](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(97)30197-3)
18. *Mahdy M., Bhatia J.* Treatment of primary pterygium: role of limbal stem cells and conjunctival autograft transplantation. *Oman J. Ophthalmol.* 2009; 2 (1): 23. [doi: 10.4103/0974-620X.48418](https://doi.org/10.4103/0974-620X.48418)

**Вклад авторов в работу:** И.А. Филатова — хирургическое лечение сложных случаев, редактирование; Ю.П. Кондратьева — хирургическое лечение и ведение всех пациентов, написание статьи; Ю.И. Бородин — брахитерапия птеригиума, редактирование статьи.

**Authors' contribution:** I.A. Filatova — surgical treatment of complicated cases, editing of the article; Y.P. Kondratyeva — surgical treatment and monitoring of all patients, of the article; Yu.I. Borodin — performing brachytherapy, editing of the article.

*Поступила: 24.08.2020. Переработана: 25.09.2020. Принята к печати: 06.10.2020*

*Originally received: 24.08.2020. Final revision: 25.09.2020. Accepted: 06.10.2020*

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

*ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрязская, д. 14/19, Москва, 105037, Россия*

**Ирина Анатольевна Филатова** — д-р мед. наук, начальник отдела пластической хирургии и глазного протезирования

**Юлия Петровна Кондратьева** — канд. мед. наук, заведующая отделением пластической хирургии и глазного протезирования

**Юрий Иванович Бородин** — канд. мед. наук, заведующий радиологическим отделением

**Для контактов:** Юлия Петровна Кондратьева,  
oftal-julia@yandex.ru

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

**Irina A. Filatova** — Dr. of Med. Sci., head of plastic surgery and ocular prosthetics department

**Julia P. Kondratyeva** — Cand. of Med. Sci., head of plastic surgery and ocular prosthetics unit

**Yury I. Borodin** — Cand. of Med. Sci., head of radiological unit

**Contact information:** Julia P. Kondratyeva,  
oftal-julia@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-102-105>

# Применение персонализированной абляции для устранения интраоперационных осложнений кераторефракционных вмешательств. Клинический случай

Н.В. Ходжабекян, А.Т. Ханджян, А.В. Иванова✉, К.Б. Летникова, А.С. Склярова

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

**Цель работы** — оценить возможности применения персонализированной абляции (на основе FinalFit) для оптической реабилитации пациента с погрешностями поверхности роговицы, индуцированными интраоперационным повреждением роговичного лоскута микрокератомом в ходе эксимер-лазерной коррекции зрения методом ЛАСИК. **Материал и методы.** В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца пациенту с таким осложнением была проведена фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) в сочетании с топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомией (ФРК). **Результаты.** Некорригированная острота зрения через 2 мес после операции повысилась с 0,15 до 1,0; показатель сферического компонента рефракции изменился с -3,5 до +1,0 дптр; показатель цилиндрического компонента рефракции уменьшился с 1,75 до 0,25 дптр. Анализ aberрометрических данных показал снижение показателей RMS с 2,19 до 0,61 дптр, Total HOAs — с 2,281 до 0,829, Tilt — с 0,406 до 0,313; HOA — с 1,152 до 0,247, Coma — с 0,298 до 0,124, Trefoil — с 1,088 до 0,094, SA — с 0,127 до 0,021 дптр. **Заключение.** На примере данного клинического случая доказана целесообразность и эффективность проведения ремоделирования роговицы для компенсации индуцированных погрешностей ее поверхности путем эксимер-лазерной коррекции зрения по программе ФТК (Flex scan) + FinalFit.

**Ключевые слова:** персонализированная абляция; фоторефракционная кератэктомия; аберрации

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Ходжабекян Н.В., Ханджян А.Т., Иванова А.В., Летникова К.Б., Склярова А.С. Применение персонализированной абляции для устранения интраоперационных осложнений после рефракционных вмешательств. Клинический случай. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 102-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-102-105>

## Treating intrasurgical complications of corneal refractive operation with customized ablation. A clinical case

Narine V. Khodzhabekyan, Anush T. Khandzhyan, Anastasia V. Ivanova✉, Kseniya B. Letnikova, Anna S. Sklyarova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia [nasty911@list.ru](mailto:nasty911@list.ru)

**Purpose:** to evaluate the prospects of customized Finalfit based ablation for optical rehabilitation of a patient with corneal surface errors caused by intrasurgical microtome-induced damage of a corneal flap during a LASIK excimer laser correction of vision. **Material and methods.** In Helmholtz Center, a patient with such damage was given a phototherapeutic keratectomy (PTK) combined with topography-guided photorefractive keratectomy. **Results.** In two months after the surgery, the patient's uncorrected visual acuity rose from 0.15 to 1.0; the

spherical component of refraction changed from -3.5 to +1.0 D, the cylindrical component of refraction fell from 1.75 to 0.25 D. Aberrometry demonstrated a decrease of RMS from 2.19 to 0.61 D, Total HOAs from 2.281 to 0.829; Tilt from 0.406 to 0.313; HOA from 1.152 to 0.247, Coma from 0.298 to 0.124, Trefoil from 1.088 to 0.094, SA from 0.127 to 0.021. **Conclusion.** The clinical case demonstrates the expediency and efficiency of corneal remodeling for the rehabilitation of induced errors of the corneal surface by excimer laser correction of vision based on PTK (Flex scan) + FinalFit after corneal refractive surgery.

**Keywords:** customized ablation; PTK; aberrations

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Khodzhabekyan N.V., Khandzhyan A.T., Ivanova A.V., Letnikova K.B., Sklyarova A.S. Treating intrasurgical complications of corneal refractive operation with customized ablation. A clinical case. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 102-5 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-102-105>

Концепция персонализированного или управляемого по волновому фронту профиля абляции в роговичной рефракционной хирургии была предложена М. Mrochen и соавт. в 2000 г. [1]. Известно, что традиционная (стандартная) абляция устраняет aberrации низших порядков (дефокус и астигматизм) и индуцирует повышение уровня aberrаций высших порядков [2, 3]. При этом операции, выполняемые с применением персонализированного профиля абляции, высокоэффективны, предсказуемы и безопасны при коррекции aberrаций и низших, и высших порядков, обеспечивают некорригированную послеоперационную остроту зрения 1,0 и выше, снижают вероятность возникновения гало- и глэр-эффектов, сохраняют у пациентов высокое качество зрения и контрастную чувствительность [4–6].

Большое число исследований последних лет показывает, что персонализированная абляция высокоэффективна также в оптической реабилитации пациентов с иррегулярной поверхностью роговицы, например после кераторефракционных операций, при рубцовых изменениях и кератэктазиях различного генеза [7–10].

**ЦЕЛЬ** работы — оценить возможности применения персонализированной абляции (по программе FinalFit) для оптической реабилитации пациента с индуцированными погрешностями поверхности роговицы, вызванными интраоперационным повреждением роговичного лоскута микрокератомом в ходе эксимер-лазерной коррекции зрения методом ЛАСИК.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В феврале 2020 г. в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обратился пациент Т. мужского пола 39 лет с диагнозом: «OU — миопия слабой степени, сложный миопический астигматизм, состояние после эксимер-лазерной коррекции зрения методом ЛАСИК». Пациент предъявлял жалобы на



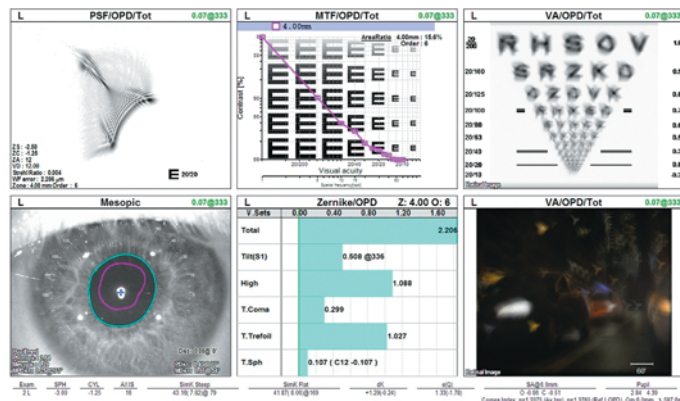
**Рис. 1.** Биомикроскопическая картина роговицы до лечения  
**Fig. 1.** Biomicroscopy of the cornea before treatment

низкую остроту зрения, монокулярное двоение OS, которые он отмечал сразу после операции. Из анамнеза заболевания: «OU — диагноз «миопия» с 15 лет, 26.06.2019 проведена эксимер-лазерная коррекция зрения по методу ЛАСИК в частной офтальмологической клинике Москвы. По данным выписки, дозировки операции: OD sph -1,0 cyl -0,75 ax 160°; OS sph -1,0 cyl -0,5 ax 10°.

Офтальмологическое обследование включало визометрию, авторефрактометрию, биомикроскопию, офтальмокопию, исследование на шеймпфлюг-анализаторе Galilei G6 (Ziemer, Швейцария), конфокальную микроскопию ConfoScan 4 (Nidek, Япония), aberрометрию OPD-scan III (Nidek, Япония), оптическую когерентную томографию (ОКТ) роговицы Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Германия).

При первичном офтальмологическом осмотре данные авторефрактометрии: OD sph -0,25 cyl -0,25 ax 0°, OS sph -3,5 cyl -1,75 ax 20°; данные кератометрии: OD K<sub>r1</sub> = 39,5 K<sub>r2</sub> = 40,25; OS K<sub>r1</sub> = 41,75 K<sub>r2</sub> = 43,50. Visus OD = 1,0; OS = 0,15 с/к sph -3,5 cyl -1,75 ax 20° = 0,4. Status oculorum: OD — лоскут адаптирован, роговица прозрачная, OS — лоскут адаптирован, белесоватые вакуоли в субэпителиальном пространстве (включения) в оптической зоне. Поверхность роговицы Sol. Fluoresceini не окрашивается, отмечается неравномерное перераспределение красителя по поверхности эпителия (рис. 1). Данные шеймпфлюг-анализатора: OS — показатели кератометрии составили Flat Simk 41,71 ID — 55°, Steep Simk 42,02 D — 145°, толщина роговицы — 629 мкм. По данным aberрометрии: RMS = 2,19 D, Total HOAs = 2,281, а также Tilt = 0,406; High = 1,152, Coma = 0,298, Trefoil = 1,088, SA = 0,127 (рис. 2).

Данные конфокальной биомикроскопии: между слоем базального эпителия и передней стромы визуализируются гиперрефлективные включения овальной формы с четкими



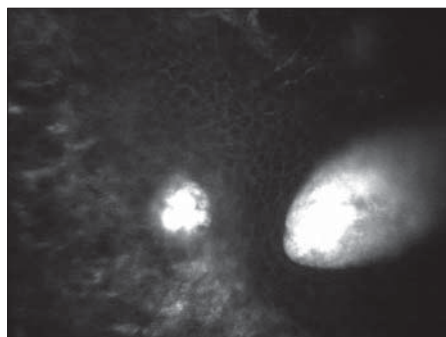
**Рис. 2.** Показатели качества зрения до лечения  
**Fig. 2.** Optical quality parameters before treatment

границами, плотность кератоцитов передней стромы снижена, наблюдается гиперрефлективность экстрацеллюлярного матрикса (рис. 3). По данным ОКТ роговицы в оптической зоне отмечается иррегулярность внутренней поверхности лоскута, в толще которого визуализируются гиперрефлективные включения с четкими границами (рис. 4).

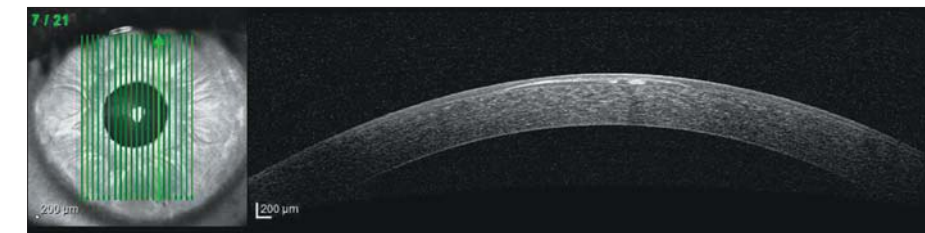
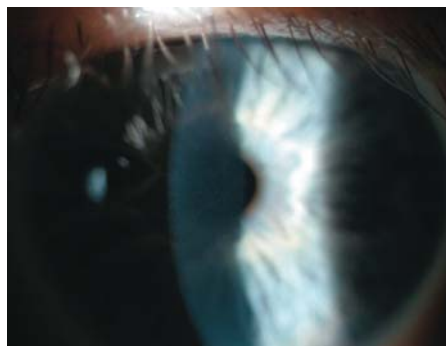
Пациенту была назначена местная кортикостероидная и репаративная терапия в течение месяца по схеме, без положительной динамики.

20.07.2020 пациенту была проведена фототерапевтическая кератэктомия (ФТК) в сочетании с топографически ориентированной фоторефракционной кератэктомией (ФРК). Анализ кератотопографической карты и волнового фронта проводился на aberrometre. При оценке аксиальной карты учитывался перепад рефракции в проекции зрачка и разница в оптической силе меридианов с максимальной и минимальной рефракцией. Расчет параметров абляции проводился с помощью программы FinalFit эксимер-лазерной установки NIDEK NAVEX Quest, которая генерирует алгоритм и карту лазерного воздействия для каждого пациента, учитывая все возможные рефракционные аномалии конкретной роговицы.

Под контролем компьютерной программы проводилась поверхностная абляция — ФТК на глубину 60 мкм в пределах заранее определенной оптической зоны (8,5 мм) с целью дезэпителизации роговицы. Далее прицельный луч лазера совмещался со зрительной осью глаза и проводилась персонализированная эксимер-лазерная профилированная абляция (ФРК) в пределах заранее определенной оптической зоны в соответствии с заданными параметрами (расчет дозирования проводился с учетом поправочного коэффициента ФТК и составил:  $\text{cyl} -1,90 \text{ дптр ax } 13^\circ$ ). В послеоперационном периоде назначали инстилляцию кортикостероидных, антибактериальных, репаративных и увлажняющих препаратов. Режим стероидной терапии назначался на 80 дней по убывающей схеме.



**Рис. 3.** Конфокальная биомикроскопия роговицы до лечения  
**Fig. 3.** Confocal biomicroscopy of the cornea before treatment



**Рис. 4.** ОКТ роговицы до лечения  
**Fig. 4.** OCT of the cornea before treatment

**Рис. 5.** Биомикроскопическая картина роговицы после лечения  
**Fig. 5.** Biomicroscopy of the cornea after treatment

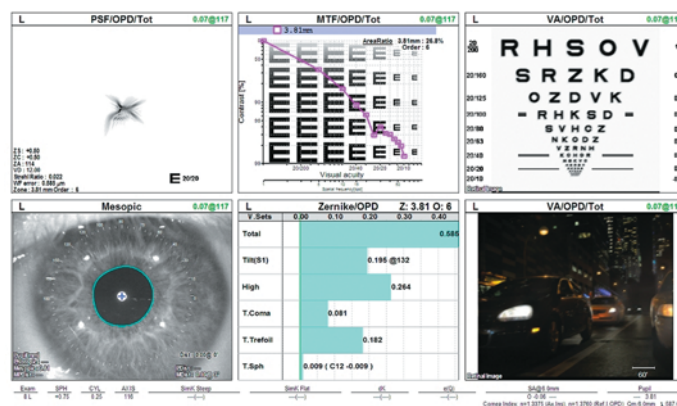
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Интраоперационных осложнений не наблюдалось. Полная эпителизация у пациента отмечена на 4-й день со дня операции. По окончании лечения  $\text{Visus OS} = 1,0$ ; авторефрактометрия  $\text{OS sph} +1,00 \text{ cyl} +0,25 \text{ ax } 0^\circ$ . Status oculorum: OS — лоскут адаптирован, поверхность роговицы гладкая, флер в оптической зоне  $+0,25$ , вакуоли отсутствуют (рис. 5). По данным шеймпфлог-анализатора показатели кератометрии OS составили: Flat Simk 37,86 D —  $135^\circ$ , Steep Simk 39,02 D —  $45^\circ$ , толщина роговицы — 522 мкм. Анализ aberromетрических данных показал снижение показателей RMS с 2,19 до 0,61 D, Total HOAs — с 2,281 до 0,829; Tilt — с 0,406 до 0,313; High — с 1,152 до 0,247, Coma — с 0,298 до 0,124, Trefoil — с 1,088 до 0,094, SA — с 0,127 до 0,021 (рис. 6). По данным конфокальной биомикроскопии: клетки поверхностного и базального эпителия — без особенностей, плотность кератоцитов передней стромы снижена, визуализируются единичные гиперрефлективные кератоциты (до 4–5 клеток в поле зрения) (рис. 7). По данным ОКТ роговица структурна, границы лоскута в оптической зоне не визуализируются (рис. 8).

Проведение ФТК в сочетании с топографически ориентированной ФРК привело к улучшению профиля роговицы, исчезновению вакуолей в субэпителиальном пространстве, увеличению функциональных показателей органа зрения с повышением некорригированной остроты зрения до 1,0, оптимизации показателей волнового фронта с достоверным уменьшением роговичной RMS (роговичных и общих aberраций высших порядков).

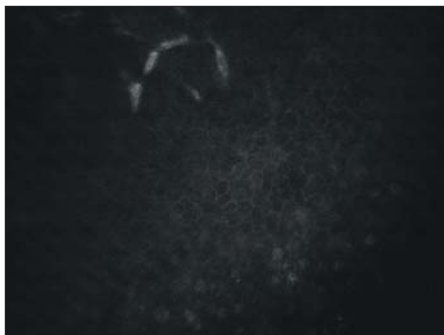
## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На примере конкретного клинического случая доказана целесообразность и эффективность проведения ремоделирования роговицы с целью компенсации индуцированных погрешностей ее поверхности в ходе эксимер-лазерной коррекции зрения по программе ФТК (Flex scan) + FinalFit.



**Рис. 6.** Показатели качества зрения после лечения  
**Fig. 6.** Optical quality parameters after treatment





**Рис. 7.** Конфокальная биомикроскопия роговицы после лечения

**Fig. 7.** Confocal biomicroscopy of the cornea after treatment

Рекомендуется учитывать поправочный коэффициент при деэпителизации методом ФТК с целью исключения индуцированной гиперметропии. Проведение эксимерлазерной коррекции зрения пациентам среднего возраста (старше 35 лет) с миопией слабой степени (в данном случае всего sph -1,0 cyl -0,75 ax 160°; OS sph -1,0 cyl -0,5 ax 10°) нецелесообразно либо показано с применением monovision.

#### Литература/References

1. Mrochen M., Kaemmerer M., Seiler T. Wavefront-guided laser in situ keratomileusis: early results in three eyes. *J. Refract. Surg.* 2000; 16 (2): 116–21.
2. Oshika T., Klyce S.D., Applegate R.A., Howland H.C., El Danasoury M.A. Comparison of corneal wavefront aberrations after photorefractive keratectomy and laser in situ keratomileusis. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127 (1): 1–7.
3. Moreno-Barruso E., Lloves J.M., Marcos S., et al. Ocular aberrations before and after myopic corneal refractive surgery: LASIK-induced changes

**Вклад авторов в работу:** Н.В. Ходжабекян — разработка концепции и дизайна исследования, выполнение хирургических манипуляций, финальная подготовка статьи к публикации; А.Т. Ханджян, А.В. Иванова — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи; К.Б. Летникова, А.С. Складорова — сбор, обработка материала и их интерпретация.

**Author's contribution:** N.V. Khodzhbekyan — concept and design of the study, surgical treatment, final preparation of the article for publication; A.T. Khandzhyan, A.V. Ivanova — concept and design of the study, writing of the article; K.B. Letnikova, A.S. Sklyarova — collection, processing and interpretation of the data.

Поступила: 09.10.2020. Переработана: 15.10.2020. Принята к печати: 16.10.2020

Originally received: 09.10.2020. Final revision: 15.10.2020. Accepted: 16.10.2020

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Нарине Владимировна Ходжабекян** — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

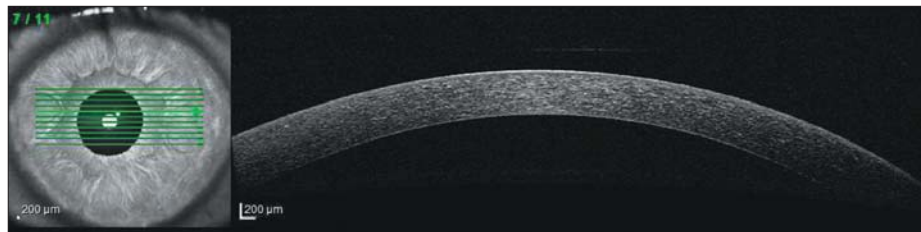
**Ануш Тиграновна Ханджян** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

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

**Ксения Борисовна Летникова** — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Анна Сергеевна Складорова** — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

**Для контактов:** Анастасия Владимировна Иванова, nastya911@list.ru



**Рис. 8.** ОКТ роговицы после лечения

**Fig. 8.** OCT of the cornea after treatment

measured with laser ray tracing. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2001; 42 (6): 1396–403.

4. Nuijts R.M., Nabar V., Hament W.J., Eggink F.A. Wavefront-guided versus standard laser in situ keratomileusis to correct low to moderate myopia. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2002; 28 (11): 1907–13. doi: 10.1016/S0886-3350(02)01511-0
5. Vongthongsri A., Phusitphoykai N., Nariyaphan P. Comparison of wavefront-guided customized ablation vs conventional ablation in laser in situ keratomileusis. *J. Refract. Surg.* 2002; 18 (3 Suppl.): 332–5.
6. Schweigerling J., Snyder R.W., Lee J.H. Wavefront and topography: kerato-induced corneal changes demonstrate that both are needed for customized ablation. *J. Refract. Surg.* 2002; 18 (5 Suppl.): 584–8.
7. Kanellopoulos J. Comparison of sequential vs same-day simultaneous collagen cross linking and topography-guided PRK for treatment of keratoconus. *J. Refract. Surg.* 2009; 25: 812–8. doi: 10.3928/1081597X-20090813-10
8. Ghanem R.C., Ghanem V.C., Ghanem E.A., et al. Corneal wavefront-guided photorefractive keratectomy with mitomycin-C for hyperopia after radial keratotomy: two-year follow-up. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012 Apr; 38 (4): 595–606. doi: 10.1016/j.jcrs.2011.11.032
9. Reinstein D.Z. Improved effectiveness of transepithelial PTK versus topography-guided ablation for stromal irregularities masked by epithelial compensation. *Refract. Surg.* 2013; 29 (8 Aug.): 526–33. doi: 10.3928/1081597X-20130719-02
10. Hanna R., Mimouni M., Plaza A.B., Alió J.L. Factors predicting successful customized excimer laser treatment in irregular corneas. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2020; 46 (2 Feb.): 241–9. doi: 10.1097/j.jcrs.0000000000000043

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

**Narine V. Khodzhbekyan** — Cand. of Med. Sci., leading researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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

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

**Ksenya B. Letnikova** — Cand. of Med. Sci., researcher, department of pathology of retina and optic nerve

**Anna S. Sklyarova** — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of pathology of retina and optic nerve

**Contact information:** Anastasia V. Ivanova, nastya911@list.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-106-112>

# Лечение язв роговицы затяжного течения с помощью ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена. Клинические случаи

Е.В. Яни , Е.Н. Иомдина, В.В. Позднякова, В.А. Голикова, К.Е. Селиверстова

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

*В последнее время в качестве альтернативного метода лечения бактериальных язвенных поражений роговицы предлагается использовать процедуру ультрафиолетового (УФА) кросслинкинга роговичного коллагена. Противоречивые результаты, касающиеся эффективности и безопасности лечения этого состояния данным способом, пока ограничивают его внедрение в клиническую практику. Целью работы является анализ трех клинических случаев применения нового устройства для локального УФА-кросслинкинга в комплексном лечении бактериальных язв роговицы затяжного течения с предполагаемым развитием грибковой микст-инфекции. **Материал и методы.** Для динамического наблюдения пациентов использовалась биомикроскопия с флуоресцеиновым тестом, фоторегистрация и оптическая когерентная томография переднего отдела глаза. Воспалительные изменения оценивали с помощью балльной шкалы. **Результаты.** Применение 3–5 процедур локального УФА-воздействия (на фоне инстилляций 0,1% раствора рибофлавина) длительностью 3–5 мин с интервалом в 2–4 дня обеспечило стабильную эпителизацию роговицы в короткие сроки и значительное повышение остроты зрения в исходе воспалительного процесса. **Заключение.** Первые результаты лечения бактериальных язв роговицы с помощью нового портативного устройства для локального УФА-кросслинкинга показали его высокую терапевтическую эффективность и значительную перспективность дальнейшего использования в клинической практике.*

**Ключевые слова:** язва роговицы; лечение; ультрафиолетовый кросслинкинг; устройство для локального кросслинкинга роговичного коллагена

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Яни Е.В., Иомдина Е.Н., Позднякова В.В., Голикова В.А., Селиверстова К.Е. Лечение язв роговицы затяжного течения с помощью ультрафиолетового кросслинкинга роговичного коллагена. Клинические случаи. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 106–12. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-106-112>

## Treating protracted corneal ulcers with UVA corneal collagen crosslinking: clinical cases

Elena V. Yani , Elena N. Iomdina, Viktoriya V. Pozdnyakova, Viktoriya A. Golikova, Ksenia E. Seliverstova

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

[yanidoc@yandex.ru](mailto:yanidoc@yandex.ru)

*It has recently been proposed to use ultraviolet (UVA) corneal collagen crosslinking as an alternative method of treating bacterial ulcerative lesions of the cornea. Ambivalent results regarding the efficacy and safety of this method of treatment limit its implementation in clinical practice so far. The **purpose** of this work is to analyze three clinical cases involving the use of a new device for local UVA crosslinking in the complex treatment of bacterial corneal protracted-course ulcers with the suspected development of mixed fungal infection. **Material and methods.** For a dynamic follow-up of patients, we used biomicroscopy with a fluorescein test, photo registration and optical coherence tomography of the anterior part of the eye. Inflammatory changes were assessed using a point scale. **Results.** 3–5 procedures of local UVA exposure (with instillations of 0.1% riboflavin solution) lasting 3–5 minutes each and given with an interval of 2–4 days ensured stable and*

*fast epithelialization of the cornea and a significant increase in visual acuity in the inflammatory process outcome. Conclusion. The first results of treating bacterial corneal ulcers using a new portable device for local UVA crosslinking have shown its high therapeutic efficiency and good prospects for further use in clinical practice.*

**Keywords:** corneal ulcer, treatment, ultraviolet crosslinking, device for local corneal collagen crosslinking

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Yani E.V., Iomdina E.N., Pozdnyakova V.V., Golikova V.A., Seliverstova K.E. Treating protracted corneal ulcers with UVA corneal collagen crosslinking: clinical cases. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 106-12 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-106-112>

Язвенные поражения роговицы являются серьезной проблемой практической офтальмологии по множеству причин. Распространенность данного заболевания достаточно велика и составляет от 47 до 70% всех поражений роговицы. По данным литературы, язвы роговицы — тяжелые, трагически развивающиеся процессы, в 23–25% случаев осложнены токсико-аллергическими реакциями, гипопионом, десцеметоцеле, угрозой перфорации роговицы, в 17% заканчиваются энуклеацией [1–3].

По данным ВОЗ, роговичная слепота является четвертой причиной развития слепоты, составляя 5,1% во всем мире и 5,9% в Российской Федерации. И хотя язвы роговицы в этой структуре занимают лишь 9%, это тяжелая, часто рецидивирующая, склонная к затяжному течению патология [4]. Значимость проблемы подтверждает тот факт, что за двенадцатилетний период, начиная с 2000 г., в отделе инфекционных и аллергических заболеваний глаз НМИЦ ГБ им. Гельмгольца находилось на лечении 1620 пациентов с диагнозом «язва роговицы», в то время как в последующий шестилетний период, с 2013 по 2019 г., таких пациентов было уже 1918. Наиболее распространенными из них являлись язвы бактериальной этиологии, которые составили 38% от всех язвенных поражений роговицы.

Проблема эффективного лечения бактериальных язв роговицы и регенерации роговичной ткани остается актуальной, несмотря на большой арсенал лекарственных препаратов, как в России, так и за рубежом.

Трудность лечения данного состояния обусловлена многогранностью патогенеза язвенного процесса. Воспаление при бактериальном язвенном поражении роговицы может стать мощным триггером ангиогенеза [5, 6]. Привлеченные в очаг поражения лейкоциты продуцируют проангиогенные цитокины, способствующие дальнейшему прорастианию сосудов и образованию более грубого васкуляризованного бельма в исходе заболевания, снижая тем самым функциональный прогноз по зрению. Таким образом, процессы, приводящие к рубцеванию и неоваскуляризации при бактериальных язвах роговицы, требуют активного регулирования с помощью консервативной терапии уже на самых ранних стадиях заболевания. С учетом этиологии в консервативном лечении бактериальных язв роговицы основное место занимает антибактериальная терапия. Местные антибактериальные препараты, выбранные с учетом чувствительности инфекционного агента, являются препаратами первой линии терапии данного заболевания [7, 8]. Однако с современных позиций патогенеза алгоритмы лечения бактериальных язв роговицы требуют дополнительного включения препаратов, влияющих на разные стадии и факторы патогенеза.

В последнее время в качестве альтернативного или дополнительного метода лечения бактериальных язвенных поражений роговицы предлагается процедура ультрафиолетового (УФА) кросслинкинга роговичного коллагена [9–14]. Однако противоречивые результаты, касающиеся эффек-

тивности и безопасности лечения этого состояния данным способом, пока ограничивают его широкое применение в клинической практике. Это в первую очередь объясняется неоднородностью проанализированных клинических выборок, включающих когорты больных с различными исходными особенностями, разными инфекционными возбудителями, различной длительностью течения и тяжестью заболевания, включая выраженность язвенного дефекта роговицы, а также отсутствием единого адекватного протокола лечения и крупных убедительных рандомизированных контрольных исследований, что затрудняет обобщение и сопоставление полученных результатов [15–22].

В офтальмологической литературе представлены единичные экспериментальные работы, посвященные изучению *in vivo* эффективности УФА-кросслинкинга на моделях бактериального и грибкового кератита [23, 24]. Только в проведенном нами недавно исследовании осуществлена комплексная клинко-морфологическая оценка влияния УФА-кросслинкинга на состояние роговицы при ее язвенном поражении, в том числе описано формирование рубцовой ткани, замещающей язвенный дефект [25]. В данной работе впервые применялось новое устройство для УФА-кросслинкинга, позволяющее оптимизировать параметры УФА-воздействия и варьировать его режимы для выбора наиболее эффективного лечебного алгоритма. Это новое портативное устройство, разработанное сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» совместно с Елатомским приборным заводом с техническими характеристиками излучения, соответствующими Дрезденскому протоколу (длина волны — 370 нм, мощность излучения — 3,0 мВт/см<sup>2</sup>), позволяет выбирать и контролировать продолжительность УФА-кросслинкинга с помощью микроконтроллера, а также регулировать площадь зоны воздействия в зависимости от размера и локализации пораженного участка роговицы с помощью встроенной оптической системы [26]. Устройство является портативным (ручным), оно характеризуется небольшими габаритами (длина — 180 ± 10 мм, ширина — 26 ± 4 мм, высота — 26 ± 4 мм), его вес составляет не более 80 г.

В отличие от существующего протокола проведения УФА-кросслинкинга при кератоконусе или при гнойной язве роговицы, согласно которому процедура проводится с помощью стационарной светодиодной установки в условиях операционной и предусматривает неподвижное горизонтальное положение пациента (положение лежа), а воздействие направлено в основном на центральную зону роговицы [16–21], разработанное портативное устройство позволяет в амбулаторных условиях в ручном режиме целенаправленно осуществлять кросслинкинг зоны язвенного поражения любой локализации. На экспериментальной модели бактериальной язвы роговицы три процедуры, проведенные с помощью нового устройства, с интервалом в 3 дня в течение одной недели общей продолжительностью 17 мин (5, 6 и 6 мин соответственно), позволили достаточно

быстро (на 9–е сутки) купировать воспалительный процесс и достичь эпителизации язвенного дефекта, при этом в исходе воспаления отмечалось только легкое помутнение роговицы, в то время как при антибиотикотерапии в 90% случаев в проекции язвенного дефекта наблюдалось грубое помутнение с васкуляризацией. Впервые проведенное в этом исследовании сравнительное морфологическое изучение постязвенных рубцов, образовавшихся после УФА-кросслинкинга и после антибиотикотерапии, показало, что только после кросслинкинга сформировались бессосудистые рубцы роговицы с упорядоченным расположением фибрилл и мономорфным волокнистым строением новообразованной фиброзной ткани, что имеет большое значение для поддержания прозрачности роговицы [25].

**ЦЕЛЬЮ** работы является анализ трех клинических случаев применения нового устройства для локального УФА-кросслинкинга в комплексном лечении бактериальных язв роговицы затяжного течения с предполагаемым развитием грибковой микст-инфекции.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для динамического наблюдения клинического течения язв роговицы использовалась биомикроскопия глаз с флюоресцеиновым тестом, фоторегистрация и оптическая когерентная томография переднего отдела глаза с последующей оценкой воспалительных изменений с помощью бальной шкалы (таблица).

Использование локального УФА-кросслинкинга для лечения язвенных поражений роговицы с помощью нового устройства проводилось на основании разрешения Этического комитета ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России (протокол № 47 от 06.02.2020). Процедура локального кросслинкинга выполнялась следующим образом. На устройстве для локального кросслинкинга с помощью поворотного лимба оптической системы устанавливался требуемый диаметр УФА-пятна и задавалась необходимая продолжительность воздействия. За 20 мин до начала рого-

вица пациента с помощью инстилляций насыщалась 0,1% раствором рибофлавина. В ручном режиме УФА-пятно проецировалось на зону язвенного дефекта, при этом выход оптической системы устройства располагался на расстоянии не менее 10 мм от поверхности роговицы. Для проведения повторных инстилляций раствора рибофлавина во время процедуры устройство переводилось в режим паузы. После полного истечения предустановленного времени воздействия микроконтроллер устройства посылал управляющий сигнал для выключения светодиода.

Динамика клинической картины, включающая эпителизацию язвы роговицы и купирование явлений воспаления, оценивалась согласно бальной шкале (см. таблицу).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

*Клинический случай 1 (рис. 1–4).* Пациент С., 65 лет, обратился в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с жалобами на покраснение правого глаза, боль, светобоязнь, слезотечение и снижение остроты зрения. Данные жалобы прогрессируют в течение месяца. Заболел впервые, остро. Лечился по месту жительства по поводу кератита ОД с использованием местной антибактериальной, противовирусной терапии и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Состояние глаза постепенно ухудшалось.

При обращении: острота зрения OD = счет пальцев у лица; OS = 0,9 н/к. ВГД OU пальпаторно в норме. При биомикроскопии OD регистрировался выраженный блефароспазм, умеренный отек и гиперемия век. Конъюнктивa век и глазного яблока реактивно раздражена, гиперемирована, перикорнеальная инъекция средней степени, небольшое количество слизисто-гноя отделяемого в нижнем своде. На роговице парацентрально в наружном отделе язва неправильной формы, диаметром около 3 мм, до средних слоев стромы, отек и инфильтрация стромы перифокально, выраженный десцеметит. Опалесценция влаги передней камеры. Радужка умеренно отечна, зрачок широкий, круглый.

Оценка клинического состояния по шкале определения степени тяжести язвы роговицы (см. таблицу) соответствовала 7 баллам. Пациенту была назначена форсированная антибактериальная терапия: офлоксацин в инстилляциях каждые 30 мин в течение 4 ч, затем следующие сутки — каждый час и в виде глазной мази на ночь, пиклоксидин по такой же схеме, мидриатики, препараты искусственной слезы. Системно был назначен антибактериальный препарат гентамицин в виде внутримышечных и парабульбарных инъекций, а также противовоспалительный препарат диклофенак в виде внутримышечных инъекций. Через 5 дней проводимой терапии состояния глаза улучшилось, явления воспаления язвенного дефекта не происходила, вследствие чего было принято решение о проведении УФА-кросслинкинга роговичного коллагена с использованием нового портативного устройства. Непосредственно перед процедурой в течение 20 мин проводились инстилляцией 0,1% раствора рибофлавина по

**Таблица.** Шкала для определения степени тяжести язвы роговицы  
**Table.** Scale for determining the severity of corneal ulcer

Симптом Symptom	Оценка Evaluation
Раздражение глаза (перикорнеальная инъекция) Eye irritation (pericorneal injection)	0 — нет, нет отделяемого, no, no discharge 1 — легкой степени, нет отделяемого, light degree, no discharge 2 — средней степени, скудное отделяемое, medium degree, slight discharge 3 — ярко выражено, есть отделяемое, pronounced, with discharge
Диаметр язвенного дефекта Diameter of the ulcer defect	0 — нет, no 1 — 1 мм, mm 2 — 2 мм, mm 3 — 3 мм, mm 4 — 4 мм, mm 5 — 5 мм, mm
Уvealные явления Uveal syndromes	0 — нет, absent 1 — опалесценция (клетки во влаге ПК), opalescence (cells in anterior chamber aqueous humor) 2 — фибрин в ПК и/или отек радужки, fibrin in anterior chamber and/or iris swelling 3 — гипопион в ПК, выраженная отечность радужки, hypopyon in anterior chamber, pronounced iris swelling
Степень тяжести по суммарному баллу The severity of the total score	Максимальный суммарный балл = 11 Maximum total score = 11



**Рис. 1.** Клинический случай № 1. Больной С. до лечения

**Fig. 1.** Clinical case # 1. Patient S. before treatment



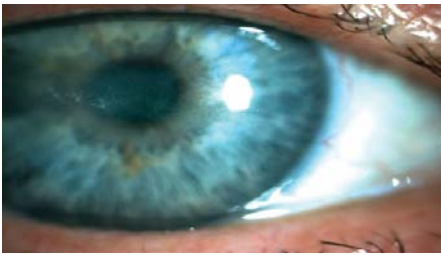
**Рис. 2.** Клинический случай № 1. Больной С. после первой процедуры УФА-кросслинkingа

**Fig. 2.** Clinical case # 1. Patient S. after 1<sup>st</sup> UVA crosslinking procedure



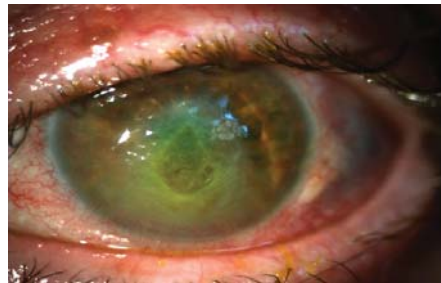
**Рис. 3.** Клинический случай № 1. Больной С. после второй процедуры УФА кросслинkingа

**Fig. 3.** Clinical case # 1. Patient S. after 2<sup>nd</sup> UVA crosslinking procedure



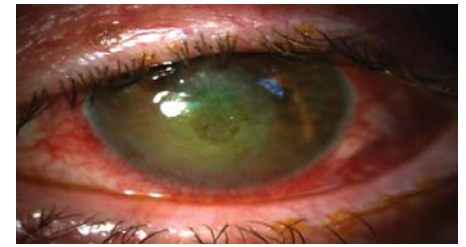
**Рис. 4.** Клинический случай № 1. Больной С. после третьей процедуры УФА кросслинkingа

**Fig. 4.** Clinical case # 1. Patient S. after 3<sup>rd</sup> UVA crosslinking procedure



**Рис. 5.** Клинический случай № 2. Больной Е. до лечения

**Fig. 5.** Clinical case # 2. Patient E. before treatment



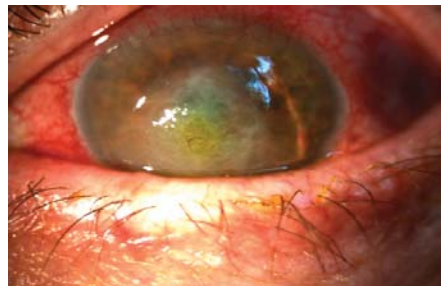
**Рис. 6.** Клинический случай № 2. Больной Е. после первой процедуры УФА-кросслинkingа

**Fig. 6.** Clinical case # 2. Patient E. after 1<sup>st</sup> UVA crosslinking procedure

1 капле каждые 2 мин. Во время процедуры инстилляций рибофлавина осуществлялись по 1 капле каждые 30–40 с. Пациенту проведены 3 процедуры УФА-кросслинkingа роговичного коллагена продолжительностью 4 мин. Интервал между процедурами составлял 2 дня.

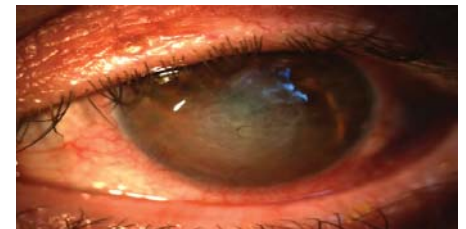
Клиническое состояние глаза улучшалось с каждой последующей процедурой. Отмечалась стабильная эпителизация роговицы с формированием помутнения. После заключительной, третьей процедуры глаз спокоен, на роговице парацентрально в наружном отделе формируется помутнение неправильной формы, поверхность флуоресцеином не окрашивается. Острота зрения OD = 0,4 н/к; OS = 0,9 н/к. Пациент выписан в амбулаторное долечивание с назначением кератопротекторов и препаратов искусственной слезы.

*Клинический случай 2 (рис. 5–8).* Пациент Е., 64 года, обратился в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с жалобами на покраснение левого глаза, боль, резь, светобоязнь, слезотечение и снижение остроты зрения. Заболел впервые. Состояние глаза ухудшалось в течение 1,5 мес. Длительно лечился по месту жительства по поводу кератита OS с использованием местной антибактериальной, противовирусной терапии — без положительной динамики.



**Рис. 7.** Клинический случай № 2. Больной Е. после второй процедуры УФА-кросслинkingа

**Fig. 7.** Clinical case # 2. Patient E. after 2<sup>nd</sup> UVA crosslinking procedure



**Рис. 8.** Клинический случай № 2. Больной Е. после третьей процедуры УФА-кросслинkingа

**Fig. 8.** Clinical case # 2. Patient E. after 3<sup>rd</sup> UVA crosslinking procedure

При обращении: острота зрения OD = 0,5 н/к; OS = 0,05 н/к. ВГД OU пальпаторно в норме. При биомикроскопии OS регистрировался блефароспазм, отек и гиперемия век. Конъюнктивa век и глазного яблока реактивно раздражена, смешанная, с преобладанием перикорнеальной инъекции глазного яблока сильной степени. На роговице в центре обширная язва округлой формы до средних слоев стромы, отек и инфильтрация стромы перифокально, отложения фибрина на эндотелии. Глубже лежащие отделы не просматриваются из-за состояния роговицы.

Оценка клинического состояния роговицы по шкале определения степени тяжести клинической картины (см. таб-

лицу) соответствовала 9 баллам. Пациенту была назначена форсированная антибактериальная терапия: офлоксацин в инстилляциях каждые 30 мин в течение 4 ч, затем следующие сутки — каждый час и в виде глазной мази на ночь, пиклоксидин по такой же схеме, мидриатики, препараты искусственной слезы. Системно был назначен антибактериальный препарат гентамицин в виде внутримышечных и парабюльбарных инъекций, а также противовоспалительный препарат диклофенак в виде внутримышечных инъекций. Через 7 дней проводимой терапии состояние глаза улучшилось, явления воспаления уменьшились, но эпителизация язвенного дефекта проходила медленно, было принято решение о проведении локального УФА-кросслинkinга роговичного коллагена с использованием нового устройства. Непосредственно перед процедурой в течение 20 мин проводились инстилляциии 0,1% раствора рибофлавина по 1 капле каждые 2 мин. Во время процедуры инстилляциии рибофлавина осуществлялись по 1 капле каждые 30–40 с. Пациенту проведено 3 процедуры УФА-кросслинkinга роговичного коллагена продолжительностью 4 мин. Интервал между процедурами составлял 3 дня.

После первой процедуры пациент жаловался на ощущение «засвета» в течение 2 ч. Клиническое состояние глаза улучшалось, отмечалась стабильная эпителизация роговицы с формированием помутнения. После заключительной, 3-й процедуры глаз спокоен, на роговице формируется обширное помутнение округлой формы, поверхность флюо-

ресцеином не окрашивается. Острота зрения OD = 0,5 н/к; OS = 0,2 н/к. Пациент выписан под амбулаторное наблюдение с использованием кератопротекторов и препаратов искусственной слезы.

*Клинический случай 3 (рис. 9–12).* Пациент Я., 69 лет, обратился в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с жалобами на покраснение правого глаза, боль, резь, светобоязнь, слезотечение, отделяемое в нижнем своде и снижение остроты зрения. Резкое ухудшение состояния глаза отмечает последние 7 дней, хотя глаз заболел более месяца назад. Неоднократно обращался к врачу по месту жительства, лечился с диагнозом «кератит OD», 10 дней назад надета мягкая контактная линза (МКЛ) и назначена противовирусная терапия. Состояние глаза ухудшалось.

При обращении: острота зрения OD = 0,05 н/к; OS = 0,05 н/к. ВГД пальпаторно в норме. При биомикроскопии OD: глаз раздражен, перикорнеальная инъекция сильной степени, на роговице МКЛ в правильном положении, под линзой в нижнем отделе с захватом оптической зоны — обширная язва неправильной формы до средних слоев стромы, выраженные отек и инфильтрация стромы перифокально. Глубже лежащие отделы за флером из-за состояния роговицы, в нижнем отделе просматривается уровень гипопиона около 1 мм.

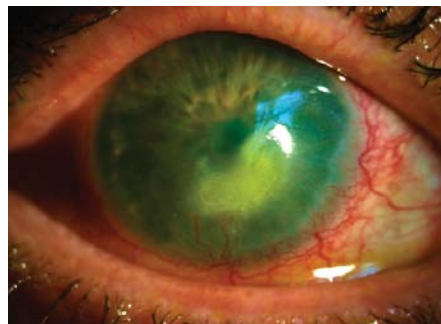
Оценка клинического состояния по шкале определения степени тяжести язвы роговицы (см. таблицу) соответствовала 11 баллам. МКЛ была удалена. Пациенту назначена

форсированная антибактериальная и противогрибковая терапия: офлоксацин в инстилляциях каждые 30 мин в течение 4 ч, затем следующие сутки — каждый час, глазная мазь Колистиметат натрия + Ролитетрациклин + Хлорамфеникол — 3 раза в день, пиклоксидин по такой же схеме, мидриатики, препараты искусственной слезы. Системно был назначен антибактериальный препарат гентамицин в виде внутримышечных и парабюльбарных инъекций, противовоспалительный препарат диклофенак в виде внутримышечных инъекций, внутривенные инъекции флуконазола. Через 10 дней проводимой терапии состояние глаза улучшилось, явления воспаления уменьшились, но эпителизация язвенного дефекта проходила медленно, что послужило основанием для проведения УФА-кросслинkinга роговичного коллагена с использованием нового устройства. Непосредственно перед процедурой в течение 20 мин пациент получал инстилляциии 0,1% раствора рибофлавина по 1 капле каждые 2 мин. Во время процедуры инстилляциии рибофлавина осуществлялись по 1 капле каждые 30–40 с. Пациенту проведено 5 процедур УФА-кросслинkinга роговичного коллагена продолжительностью 3 мин. Интервал между процедурами составлял 4 дня.

Клиническое состояние глаза улучшалось, отмечалась стабильная эпителизация роговицы с формированием помутнения. После заключи-



**Рис. 9.** Клинический случай № 3. Больной Я. до лечения  
**Fig. 9.** Clinical case # 3. Patient Ya. before treatment



**Рис. 10.** Клинический случай № 3. Больной Я. после первой процедуры УФА-кросслинkinга  
**Fig. 10.** Clinical case # 3. Patient Ya. after 1<sup>st</sup> UVA crosslinking procedure



**Рис. 11.** Клинический случай № 3. Больной Я. после третьей процедуры УФА-кросслинkinга  
**Fig. 11.** Clinical case # 3. Patient Ya. after 3<sup>rd</sup> UVA crosslinking procedure



**Рис. 12.** Клинический случай № 3. Больной Я. после пятой процедуры УФА-кросслинkinга  
**Fig. 12.** Clinical case # 3. Patient E. after 5<sup>th</sup> UVA crosslinking procedure

тельной, 5-й процедуры глаз спокоен, на роговице в нижнем отделе с захватом оптической зоны формируется обширное помутнение неправильной формы, поверхность флюоресцеином не окрашивается. Острота зрения OD = 0,3; OS = 0,05 н/к. Пациент выписан под амбулаторное наблюдение с использованием кератопротекторов и препаратов искусственной слезы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаточная эффективность консервативной терапии язв роговицы затяжного течения с возможностью развития микст-инфекций является серьезной и актуальной проблемой офтальмологии. Амбулаторное лечение таких язв с помощью 3–5 процедур локального УФА-воздействия (на фоне инстилляций 0,1% раствора рибофлавина) длительно 3–5 мин с интервалом в 2–4 дня показало высокую терапевтическую эффективность, обеспечило стабильную эпителизацию роговицы в короткие сроки и значительное повышение остроты зрения в исходе воспалительного процесса. Полученные результаты показывают, что локальный УФА-кросслинкинг роговицы с помощью нового устройства может существенно расширить возможности лечения бактериальных язв роговицы, и свидетельствуют о значительной перспективности его дальнейшего использования в клинической практике.

### Литература/References

1. *Слонимский А.Ю., Слонимский Ю.Б., Долгий С.С.* Сквозная пересадка роговицы при гнойных процессах переднего отрезка глазного яблока. РМЖ «Клиническая офтальмология». 2010. 1: 11. [*Slonimsky A.Yu., Slonimsky Yu.B., Dolgiy S.S.* Pass-through corneal transplant for purulent processes of the anterior segment of the eyeball. *RMJ Clinical Ophthalmology*. 2010. 1: 11 (In Russian)].
2. *Майчук Ю.Ф.* Терапевтические алгоритмы при инфекционных язвах роговицы. Вестник офтальмологии. 2000. 3: 35–7. [*Maychuk Yu.F.* Therapeutic algorithms for infectious corneal ulcers. *Vestnik oftal'mologii*. 2000; 3: 35–7 (In Russian)].
3. *Ситник Г.В.* Современные подходы к лечению язв роговицы. Медицинский журнал. 2007. 4: 100–4. [*Sitnik G.V.* Modern approaches to the treatment of corneal ulcers. *Medical journal*. 2007; 4: 100–4 (In Russian)].
4. *Resnikoff S., Pascolini D., Mariotti S.P., et al.* Global magnitude of visual impairment caused by uncorrected refractive errors in 2004. *Bulletin of the World Health Organization*. 2008 Jan; 86 (1): 63–70. doi: 10.2471/blt.07.041210
5. *Chang J.H., Garg N.K., Lunde E., et al.* Corneal neovascularization: an anti-VEGF therapy review. *Survey of ophthalmology*. 2012 Sep; 57 (5): 415–29. doi: 10.1016/j.survophthal.2012.01.007
6. *Shaik-Dasthagirisahab Y.B., Varvara G., Murmura G., et al.* Vascular endothelial growth factor (VEGF), mast cells and inflammation. *International journal of immunopathology and pharmacology*. 2013 Apr-Jun; 26 (2): 327–35. doi: 10.1177/039463201302600206
7. *Schmack I., Müller M., Klinische T.* Microbial keratitis: Understand, recognize, and treat — part 1: General aspects and characteristics of bacterial keratitis. *Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2018 Mar; 235 (3): 331–50. doi: 10.1055/s-0044-101286
8. *Austin A., Lietman T., Rose-Nussbaumer J.* Update on the management of infectious keratitis. *Ophthalmology*. 2017 Nov; 124 (11): 1678–89. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.05.012
9. *Abouda A., Abicca I., Alió J.L.* Infectious keratitis following corneal crosslinking: a systematic review of reported cases: management, visual outcome, and treatment proposed. *Seminars in ophthalmology*. 2016; 31 (5): 485–91. doi: 10.3109/08820538.2014.962176
10. *Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л.* Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. Вестник российской академии медицинских наук. 2016. 71 (3): 224–32. [*Bikbov M.M., Halimov A.R., Usubov E.L.* Ultraviolet corneal crosslinking. *Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk*. 2016; 71 (3): 224–32 (In Russian)]. doi: 10.15690/vramn562

11. *Нероев В.В., Петухова А.Б., Данилова Д.Ю., Селиверстова К.Е., Гундорова Р.А.* Кросслинкинг роговичного коллагена в лечении трофических и бактериальных язв роговицы. Российский медицинский журнал. 2013; 2: 25–8. [*Neroev V.V., Petukhova A.B., Danilova D.Yu., Seliverstova K.E., Gundorova R.A.* Corneal collagen crosslinking in the treatment of trophic and bacterial corneal ulcers. *Russian medical journal*. 2013; 2: 25–8 (In Russian)].
12. *Каспарова Е.А., Ян Бяо, Собкова О.И.* Модифицированный кросслинкинг в лечении гнойной язвы роговицы. Клинический случай. Офтальмология. 2019; 14 (3): 274–7. [*Kasparova, Eug. A., Yang Biao, Sobkova O.I.* Modified crosslinking in the treatment of purulent corneal ulcers. *Clinical case. Ophthalmology*. 2019; 14 (3): 274–7 (In Russian)]. doi.org/10.18008/1816-5095-2017-3-274-277
13. *Ченцова Е.В., Вериго Е.Н., Макаров П.В., Хазимова А.И.* Кросслинкинг в комплексном лечении язв роговицы и трансплантата. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (3): 93–100. [*Chentsova E.V., Verigo E.N., Makarov P.V., Khazimova A.I.* Crosslinking in the complex treatment of corneal and transplant ulcers. *Russian ophthalmological journal*. 2017; 10 (3): 93–100 (In Russian)]. doi: 10.21516 / 2072-0076-2017-10-3-93-100
14. *Иомдина Е.Н., Сотникова Л.Ф., Гончарова А.В. и др.* Применение ультрафиолетового корнеального кросслинкинга при язвах роговицы и других кератопатиях у животных. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 51–7. [*Iomdina E.N., Sotnikova L.F., Goncharova A.V., et al.* Application of ultraviolet corneal crosslinking for corneal ulcers and other keratopathies in animals. *Russian ophthalmological journal*. 2019; 12 (3): 51–7 (In Russian)]. doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-51-57
15. *Iseli H.P., Thiel M.A., Hafezi F., Kampmeier J., Seiler T.* Ultraviolet A/riboflavin corneal cross-linking for infectious keratitis associated with corneal melts. *Cornea*. 2008 Jun; 27 (5): 590–4. doi: 10.1097/ICO.0b013e318169d698
16. *Richoz O., Kling S., Hoogewoud F., et al.* Antibacterial efficacy of accelerated photoactivated chromophore for keratitis-corneal collagen cross-linking (PACK-CXL). *J. Refract. Surg.* 2014. 30: 850–4. doi: 10.3928 / 1081597X-20141118-01
17. *Said D.G., Elalfy M.S., Gatzoufas Z., et al.* Collagen cross-linking with photoactivated riboflavin (PACK-CXL) for the treatment of advanced infectious keratitis with corneal melting. *Ophthalmology*. 2014; 121 (7): 1377–82. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.01.011
18. *Chan T.C., Lau T.W., Lee J.W., et al.* Corneal collagen cross-linking for infectious keratitis: an update of clinical studies. *Acta Ophthalmol.* 2015. 93 (8): 689–96. doi: 10.1111 / aos.12754
19. *Alió J.L., Abbouda A., Valle D., et al.* Corneal crosslinking and infectious keratitis: a systematic review with a meta-analysis of reported cases. *J. Ophthalmic Inflamm. Infect.* 2013; 3 (1): 47. doi: 10.1186 / 1869-5760-3-47
20. *Tal K., Gal-Or O., Pillar S., et al.* Efficacy of primary collagen cross-linking with photoactivated chromophore (PACK-CXL) for the treatment of Staphylococcus aureus-induced corneal ulcers. *Cornea*. 2015; 34: 1281–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000550
21. *Kozobolis V., Labiris G., Gkika M.* UV-A collagen cross-linking treatment of bullous keratopathy combined with corneal ulcer. *Cornea*. 2010; 29 (2): 235–8. doi: 10.1097/ICO.0b013e3181a81802
22. *Makdouni K., Mortensen J., Sorkhabi O., et al.* UVA-Riboflavin photochemical therapy of bacterial keratitis: a pilot study. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2012; 250: 95–102. doi: 10.1007/s00417-011-1754-1
23. *Pot S.A., Gallhöfer N.S., Matheis F.L., et al.* Corneal collagen crosslinking as treatment for infectious and noninfectious corneal melting in cats and dogs: results of a prospective, nonrandomized, controlled trial. *Vet. Ophthalmol.* 2014; 17: 250–60. doi: 10.1111 / vop.12090
24. *Cosar C.B., Kucuk M., Celik E., et al.* Microbiologic, pharmacokinetic, and clinical effects of corneal collagen cross-linking on experimentally induced *Pseudomonas* keratitis in rabbits. *Cornea*. 2015 Oct; 34 (10): 1276–80. doi: 10.1097/ICO.0000000000000516
25. *Нероев В.В., Яни Е.В., Иомдина Е.Н. и др.* Лечение язв роговицы с помощью локального ультрафиолетового кросслинкинга (экспериментальное исследование). Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (4): 48–57. [*Neroev V.V., Yani E.V., Iomdina E.N., et al.* Treatment of corneal ulcers using local ultraviolet crosslinking (experimental study). *Russian ophthalmological journal*. 2020; 13 (4): 48–57 (In Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-48-57
26. *Иомдина Е.Н., Ханджян А.Т., Яни Е.В. и др.* Устройство для кросслинкинга роговицы. Патент РФ № 199825 от 22.09. 2020, бюл. №27. [*Iomdina E.N., Yani E.V., Khandzhian A.T., et al.* Device for corneal crosslinking. *Patent RU #199825, 22.09. 2020; bull. 27* (In Russian)].

**Вклад авторов в работу:** Е. В. Яни — концепция и дизайн исследования, написание текста статьи; Е. Н. Иомдина — концепция исследования, научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; В. В. Позднякова — сбор и обработка материала; В. А. Голикова — сбор и обработка материала, написание текста статьи; К. Е. Селиверстова — финальная подготовка статьи к публикации.

**Authors' contribution:** E. V. Yani — conceptualisation and design of the research, writing the article; E. N. Iomdina — conceptualization of the research, final editing; V. V. Pozdnyakova — collecting and interpretation of the data; V. A. Golikova — collecting and interpretation of the data, writing the article; K. E. Seliverstova — final preparation of the article.

*Поступила: 30.06.2021. Переработана: 04.07.2021. Принята к печати: 06.07.2021*  
*Originally received: 30.06.2021. Final revision: 04.07.2021. Accepted: 06.07.2021*

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

**Елена Владимировна Яни** — канд. мед. наук, начальник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

**Елена Наумовна Иомдина** — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Виктория Викторовна Позднякова** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

**Виктория Алексеевна Голикова** — аспирант отдела инфекционных и аллергических заболеваний глаз

**Ксения Евгеньевна Селиверстова** — заведующая отделением инфекционных и аллергических заболеваний глаз

**Для контактов:** Елена Владимировна Яни,  
yanidoc@yandex.ru

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

**Elena V. Yani** — Cand. of Med. Sci., department of infectious and allergic eye diseases, head

**Elena N. Iomdina** — Dr. of Biol. Sci., professor principal researcher department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmology ergonomics

**Viktoriya V. Pozdnyakova** — Cand. of Med. Sci., senior researcher of the department of infectious and allergic eye diseases

**Viktoriya A. Golikova** — PhD student of the department of infectious and allergic eye diseases

**Ksenia E. Seliverstova** — head of the unit of infectious and allergic eye diseases, ophthalmologist

**Contact information:** Elena V. Yani,  
yanidoc@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-113-119>



# Особенности структурно-биомеханических свойств и микроэлементного состава корнеосклеральной оболочки глаза при глаукоме нормального давления

Л.Л. Арутюнян<sup>1, 2</sup> ✉, Е.Н. Иомдина<sup>3</sup>, Ю.С. Морозова<sup>1, 2</sup>, С.И. Анисимов<sup>1, 4</sup>, С.Ю. Анисимова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ООО «Глазной центр "Восток-Прозрение"», ул. Полины Осипенко, д. 10-1, Москва, 123007, Россия

<sup>2</sup> ФБГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

<sup>3</sup> ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногрозская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

<sup>4</sup> ФБГОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

*Представлен анализ результатов сравнительных исследований структурно-биомеханических особенностей корнеосклеральной оболочки глаза при различных клинических формах глаукомы. Рассмотрено возможное влияние системного и местного дисбаланса микроэлементов, регулирующих коллагенообразование и формирование поперечных связей в соединительнотканых структурах склеры, а также гидродинамику внутриглазной жидкости, на уровень внутриглазного давления и тем самым на характер развития глаукомного поражения при глаукоме нормального давления. Анализ современной литературы свидетельствует о перспективности дальнейшего развития исследований в этом направлении.*

**Ключевые слова:** первичная открытоугольная глаукома; глаукома нормального давления; биомеханика корнеосклеральной оболочки глаза; баланс микроэлементов

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Арутюнян Л.Л., Иомдина Е.Н., Морозова Ю.С., Анисимов С.И., Анисимова С.Ю. Особенности структурно-биомеханических свойств и микроэлементного состава корнеосклеральной оболочки глаза при глаукоме нормального давления. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 113-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-113-119>

## Structural and biomechanical properties and trace elements composition of the corneoscleral eye shell in normal tension glaucoma

Lusine L. Arutyunyan<sup>1, 2</sup> ✉, Elena N. Iomdina<sup>3</sup>, Yulia S. Morozova<sup>1, 2</sup>, Sergei I. Anisimov<sup>1, 4</sup>, Svetlana Yu. Anisimova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Eye center "East Sight Recovery" LLC, 10-1 Poliny Osipenko st., Moscow, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>3</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia

<sup>4</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 20, bld. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

[luslev@yandex.ru](mailto:luslev@yandex.ru)

*The results of comparative studies of the structural and biomechanical features of the corneoscleral eye shell in various clinical forms of glaucoma are presented. The article discusses how the systemic and local imbalance of trace elements that regulate collagen biosynthesis, the formation of cross-links in the connective tissue structures of the sclera, and the hydrodynamics of the intraocular fluid, affect the intra-*

ocular pressure level, and thereby the character of the development of glaucomatous lesions in normal tension glaucoma. Modern literature is shown to indicate the prospects for further research in this direction.

**Keywords:** primary open angle glaucoma; normotensive glaucoma; corneoscleral shell biomechanics; trace elements balance

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Arutyunyan L.L., Iomdina E.N., Morozova Yu.S., Anisimov S.I., Anisimova S.Yu. Structural and biomechanical properties and trace elements composition of the corneoscleral eye shell in normal tension glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 113-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-113-119>

В настоящее время уровень внутриглазного давления (ВГД), величина которого взаимосвязана с биомеханическими свойствами корneosклеральной оболочки глаза, не рассматривается в качестве главного диагностического показателя глаукомного поражения, но именно ВГД, как известно, является основной мишенью воздействия при лечении глаукомы. В то же время при глаукоме нормального давления (ГНД) показатели тонометрии находятся в пределах условной нормы [1, 2], и у клиницистов возникают сложности при постановке диагноза и при ее дифференциальной диагностике с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) из-за отсутствия четкого представления о различиях в патогенезе данных заболеваний, что приводит к поздней диагностике ГНД [3–5]. Кроме того, при ГНД практически отсутствуют надежные критерии риска прогрессирующего течения заболевания, позволяющие своевременно назначить необходимую терапию [6].

Пока остается дискуссионным вопрос о наличии различий в биомеханических свойствах корneosклеральной оболочки глаза при данных формах глаукомы (ПОУГ и ГНД), хотя можно предположить, что наличие биомеханических особенностей роговицы и склеры при ГНД может влиять на получаемые тонометрические показатели и маскировать тем самым развитие глаукомного поражения, особенно на ранних стадиях его развития.

По данным С.Э. Аветисова и соавт. [7], значение одного из показателей биомеханических свойств корneosклеральной оболочки глаза — корнеального гистерезиса (КГ), измеренного с помощью двунаправленного апланационного тонометра, определяется при ГНД в более низком диапазоне значений по сравнению с нормой и ПОУГ. Полученные результаты авторы интерпретируют как относительное снижение жесткости корneosклеральной оболочки при ГНД, хотя в литературе факт снижения КГ при глаукоме расценивают обычно как свидетельство повышенной жесткости оболочки [8, 9]. Более низкие значения КГ при ГНД по сравнению с нормой получены и в работе [10], при этом снижение КГ ассоциировалось с более выраженными глаукомными нарушениями НРТ-параметров диска зрительного нерва (ДЗН) и решетчатой пластинки склеры (РПС). На этом основании авторы присоединились к выдвинутому ранее в литературе предположению, что КГ в той или иной степени отражает биомеханические свойства не только роговицы, но и всей корneosклеральной оболочки глаза в целом [11, 12], а снижение КГ при ГНД, так же как и при ПОУГ, является признаком нарушения этих свойств.

Это предположение косвенно подтверждается изменениями структуры склеры в области заднего полюса, выявленными в глазах с ГНД, сочетающейся с миопией [13], однако эти изменения могут быть обусловлены миопическим процессом. В то же время, по данным L. Park и соавт. [14], толщина склеры заднего полюса и РПС глаз с ГНД достоверно ниже, чем при ПОУГ, что может свидетельствовать о различии в биомеханических показателях этих тканей при данных формах глаукомы.

Однако целенаправленного сравнительного изучения особенностей структурно-биомеханических свойств корneosклеральной оболочки глаза при ГНД, ПОУГ и других клинических формах глаукомы до настоящего времени практически не проводилось. В то же время оценка этого патогенетического фактора, влияющего на формирование ВГД и характер течения заболевания, возможно, расширит наши представления о механизмах развития различных форм глаукомного поражения и позволит разработать новые диагностические и прогностические критерии, отражающие биомеханические свойства соединительнотканых структур глаза при данных заболеваниях.

Согласно современным представлениям о патогенезе глаукомы, специфическое повреждение ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов происходит на уровне РПС, которая, деформируясь под действием градиента давления (различия между ВГД и ликворным давлением), способствует блокаде аксоплазматического тока в аксонах ганглиозных клеток сетчатки, что приводит к их апоптозу и последующей гибели [2, 15–17]. Кроме того, происходит компрессия капилляров, проходящих через измененную РПС, что в свою очередь приводит к ишемизации аксонов [18]. D. Midgett и соавт. [19] недавно провели исследование РПС с использованием лазерной сканирующей микроскопии и визуализации генерации второй гармоники. Полученные ими данные свидетельствуют о том, что структурная жесткость РПС выше в глазах с глаукомой, чем в группе контроля. Однако повреждение ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов при глаукоме на уровне РПС может происходить не только вследствие изменения ее деформационной способности, но и из-за более выраженного повышения жесткости окружающей ее склеры [17, 20, 21]. Так, показано, что при экспериментальной глаукоме (у обезьян) модуль упругости перипапиллярной склеры выше, чем в нормальных глазах [15], и это свидетельствует об изменении в процессе развития глаукомы механических свойств не только РПС, но и собственно склеры. Более того, биомеханическая модель прогиба РПС и развития глаукоматозной атрофии показывает, что биомеханика ДЗН в первую очередь определяется именно механическими свойствами склеры и только во вторую очередь размерами глаза и механическими свойствами РПС [22]. Степень деформации структур внутренней поверхности диска, очевидно, в большей степени зависит от опосредованного воздействия ВГД на склеру, чем от непосредственного действия ВГД на эти структуры. Изменение механической устойчивости, точнее, снижение податливости и адаптивности РПС, наблюдаемое с возрастом, а также индивидуальные вариации механических свойств склеры, также изменяющиеся в процессе старения, могут быть факторами риска развития глаукомы [20, 23].

Однако все перечисленные данные описывают структурно-биомеханические особенности РПС при ПОУГ, и насколько они характеризуют патогенез ГНД, пока неизвестно. Косвенно о сходстве и различиях между изменениями РПС при ПОУГ и ГНД можно судить по данным оптической когерентной томографии — ангиографии (ОКТА), которые

показали, что и при гипертензивной глаукоме, и при ГНД глаукоматозные изменения ДЗН и сетчатки соответствуют снижению плотности капилляров радиального перипапиллярного сплетения и поверхностного сосудистого сплетения, указывая на единый характер поражения при этих формах глаукомы. В то же время расширение фовеолярной аваскулярной зоны и снижение плотности капилляров глубокого сосудистого сплетения у больных с ГНД (но не с ПОУГ) позволяют говорить о различных механизмах формирования глаукомной оптической нейропатии при гипертензивной и нормотензивной глаукоме [24]. О возможных структурно-биомеханических особенностях РПС при ГНД свидетельствует также более выраженная (уже на ранней стадии заболевания) диагностическая значимость снижения толщины РПС, чем толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), в то время как при ПОУГ ведущим диагностическим критерием является именно истончение СНВС [25, 26].

Нарушения биомеханики корнеосклеральной оболочки глаза при ПОУГ вызваны, очевидно, специфическими патологическими изменениями ее соединительнотканых структур. Установлено, что по мере прогрессирования глаукомного поражения корнеосклеральная оболочка становится не только более жесткой, чем склера глаз той же возрастной группы без глаукомы, но и менее проницаемой, что, по-видимому, связано с избыточным накоплением ее экстрацеллюлярного матрикса (в первую очередь нерастворимой фракции основного структурного белка — коллагена) в результате нарушенного метаболизма и формирования избыточных поперечных связей (кросслинкинга) в коллагеновых структурах [27, 28]. Формирование избыточной поперечной связанности коллагена и накопление коллагена I типа, а также повышение жесткости склеры по мере развития ПОУГ, т. е. уплотнение фибриллярной структуры и снижение эластичности тканевого матрикса склеральной ткани, могут быть следствием относительного ослабления действия коллагенолитических ферментов [29].

Известно, что динамическое равновесие матрикса склеральной ткани, в том числе процесс коллагенообразования и формирования поперечных связей, поддерживается одновременно протекающими процессами синтеза коллагена и его деградации матриксными металлопротеиназами (ММП) [30]. ММП секретируются клетками в виде неактивных ферментов, их активация приводит к протеолизу белков, окружающей клетку, тем самым ММП направленно участвуют в ремоделировании соединительной ткани, разрушая ее органические компоненты [31]. Необходимо подчеркнуть, что ММП относятся к семейству  $Zn^{2+}$ ,  $Mg^{2+}$  и  $Ca^{2+}$  зависимых эндопептидаз. От баланса этих и некоторых других макро- и микроэлементов ( $Zn$ ,  $Fe$ ,  $Cu$ ,  $Ca$ ,  $Mg$ ) зависит активность и других ферментов (лизилоксидазы, транслугтаминазы), участвующих в процессах коллагенообразования и формирования поперечных связей в коллагеновых структурах [32, 33]. Это обстоятельство обуславливает необходимость научных исследований, направленных на определение роли микроэлементного дисбаланса в патогенезе глаукомного поражения, в том числе в развитии структурно-биомеханических нарушений корнеосклеральной оболочки глаза при различных формах глаукомы [34–36].

Поскольку наиболее важными с точки зрения участия в метаболизме соединительной ткани, а именно в процессах коллагенообразования, регуляции активности ММП и формировании стабилизирующих поперечных связей в коллагеновых структурах, являются перечисленные выше элементы ( $Ca$ ,  $Zn$ ,  $Fe$ ,  $Cu$ ,  $Mg$ ), представляется целесообразным проанализировать имеющиеся на сегодняшний день результаты

исследований, посвященных изменению их системного или локального содержания в тканях и средах пациентов с различными формами глаукомы.

Анализ российских и зарубежных исследований показал, что системный уровень макро- и микроэлементов и их содержание в тканях глаза (преимущественно во влаге передней камеры) в определенной степени связаны с рядом офтальмопатологий, включая ПОУГ и псевдоэкзофолиативный синдром (ПЭГ); их роль чаще рассматривают с точки зрения антиоксидантных свойств [37–42]. При этом полученные данные зачастую противоречат друг другу, возможно, из-за использования различных методов микроэлементного анализа, а также из-за включения в исследование этнических групп с различным образом жизни и, соответственно, с различным рационом питания, содержащим микроэлементы.

В контексте глаукомного поражения существенное значение может иметь такой эссенциальный микроэлемент, как медь ( $Cu$ ), который, как и цинк ( $Zn$ ), входит в состав большого количества ферментов, поддерживает восстановление свободных радикалов с помощью медьзависимого фермента супероксиддисмутазы и регулирует активность медьзависимого фермента лизилоксидазы, участвующего в формировании поперечных шивков коллагеновых структур [29, 32]. Избыточная активность лизилоксидазы может способствовать повышению кросслинкинга коллагена, что говорит о возможном участии  $Cu$  в патологическом ремоделировании соединительной ткани у пациентов с глаукомой.

В работе А. Fick и соавт. [43] показана тенденция к снижению по сравнению с нормой уровня  $Cu$  в крови пациентов с ПОУГ, в другой работе не выявлено таких различий [44], правда, авторы этих исследований пользовались различными методами микроэлементного анализа. Такие же противоречивые данные получены в отношении содержания  $Cu$  во внутриглазной жидкости (ВГЖ): повышение этого показателя при ПОУГ показано в работе [44], а при ПЭГ — в работе [45]; при этом в работе [46] не выявлено различий в уровне  $Cu$  между нормальной ВГЖ и ВГЖ пациентов с ПЭГ. Отсутствие отличий в уровне меди в ВГЖ пациентов с ПОУГ и ПЭГ от группы контроля отмечено также в работе [41]. При этом в исследовании [47, 48] установлено снижение в ВГЖ пациентов с ПОУГ содержания  $Cu$  и увеличение железа ( $Fe$ ) и кальция ( $Ca$ ). Снижение концентрации  $Cu$  выявлено и в слезной жидкости пациентов с ПОУГ, причем уже на ранней стадии заболевания [34]. В перечисленных работах, так же как и в работах, посвященных оценке содержания  $Cu$  в сыворотке крови, использованы разные методы микроэлементного анализа, что затрудняет сопоставление полученных результатов.

Исследования последних лет показали, что одним из патогенетических факторов развития глаукомного поражения может быть нарушение гомеостаза ионов  $Zn$  в тканях глаза [49]. В одной из первых работ, развивающих это направление исследований, методом атомной абсорбционной спектроскопии было обнаружено увеличение концентрации  $Zn$  в ВГЖ пациентов с ПОУГ [44]. Применение другого метода анализа подтвердило повышенную концентрацию  $Zn$  в ВГЖ при ПОУГ и ПЭГ [41]. Сходный результат — повышение концентрации  $Zn$  в ВГЖ пациентов с ПОУГ — совсем недавно получили В. Васса и соавт. [50]. В то же время другой метод микроэлементного анализа (масс-спектрометрия с индуктивно связанной плазмой) не показал статистически значимых различий в содержании  $Zn$  в сыворотке крови пациентов с ПОУГ и в группе контроля [43].

Интерес к изучению роли  $Zn$  в развитии глаукомного поражения связан также с исследованием функционирования

и поиском подходов к ингибированию карбоангидразы — цинкзависимого фермента, который принимает участие в формировании ВГЖ, и подавление активности которого является на сегодняшний день одним из основных методов гипотензивной терапии глаукомы. Как известно, блокирование карбоангидразы уменьшает секрецию ВГЖ, тем самым снижая ВГД [51]. Возможно, хелатирование Zn — перспективное направление в разработке новых лекарственных средств профилактики прогрессирования глаукомного поражения [52].

В отличие от Zn, повышение которого в ВГЖ и сыворотке крови пациентов с ПОУГ показано в большинстве исследований, результаты анализа уровня Fe не так однозначны. Железо (Fe), наиболее распространенный микроэлемент в организме, является окислительно-восстановительным агентом и при повышении концентрации может вызывать значительный окислительный стресс, активацию перекисного окисления липидов, повреждение ДНК с последующей деградацией ганглиозных клеток сетчатки и увеличением ВГД, создавая риск развития ПОУГ [53]. Кроме того, Fe является составной частью активного центра фермента лизилгидроксилазы-1, который гидроксилирует лизины коллагенов в последовательностях Lys-Gly. Гидроксилизины служат сайтами присоединения карбогидратных остатков, что имеет большое значение для стабилизации межмолекулярных поперечных связей коллагена, поэтому увеличение концентрации этого микроэлемента может способствовать их избыточному формированию и накоплению [54, 55].

Действительно, в сыворотке крови пациентов с ПЭГ и ПОУГ содержание Fe увеличено [43]. Повышенный уровень Fe выявлен в ВГЖ [47], а также в слезной жидкости пациентов с ПОУГ в сравнении с группой контроля [34]. В то же время В. Hohberger и соавт. [41] позже не обнаружили статистически значимого различия в содержании Fe в ВГЖ у пациентов с ПОУГ и в группе контроля, однако уровень этого микроэлемента при ПЭГ был статистически значимо ниже, чем при ПОУГ и чем в контрольной группе.

Еще одним высокозначимым макроэлементом с точки зрения метаболизма соединительной ткани, а значит, и патогенеза глаукомного поражения, является магний (Mg) [56]. Это в первую очередь связано с тем, что трансглутаминаза — фермент, формирующий поперечные глутамин-лизиновые шивки, соединяющие цепи эластина и коллагена, активизируется  $Ca^{2+}$  и ингибируется  $Mg^{2+}$  [57, 58].  $Mg^{2+}$  может также ингибировать медьзависимую лизилоксидазу [56], также вовлеченную в поперечную шивку цепей эластина и/или коллагена. Соответственно, дефицит  $Mg^{2+}$  может приводить к активизации этого процесса, что, наряду со снижением активности ММП, обуславливает своего рода грануляризацию соединительной ткани и, как следствие, увеличение ее жесткости.

Необходимо подчеркнуть, что Mg известен как «физиологический блокатор кальция», он проявляет нейропротекторную активность, ингибируя приток Ca и высвобождение глутамата, защищая таким образом клетку от окислительного стресса и апоптоза [59]. В связи с тем, что  $Mg^{2+}$  является антагонистом Ca [60, 61], важную роль играет адекватный общий и локальный кальциево-магниевый баланс. В том числе при ПОУГ может иметь патогенетическое значение дисбаланс в системном поступлении Ca/Mg. Показано, что регулярное несбалансированное употребление биологически активных добавок, содержащих Ca и Fe выше пороговых значений ( $Ca \geq 800$  мг/день,  $Fe \geq 18$  мг/день), значимо увеличивает риск развития глаукомы [62].

О потенциально важной роли Mg в патогенезе ПОУГ свидетельствуют и другие его метаболические функции, которые подробно представлены в работах [35, 59].

Проведенное целенаправленное изучение уровня Mg в тканях и средах глаукомных глаз показало значительное снижение его уровня. Так, концентрация Mg в образцах склеры и ВГЖ снижается по мере развития ПОУГ. Анализ содержания Mg в сетчатке энуклеированных глаз показал, что при наличии глаукомы этот показатель ниже, чем в глазах без глаукомы [48]. Согласно данным литературы, концентрация Mg в слезной жидкости здоровых глаз сравнима (или немного ниже) с его уровнем в сыворотке крови, т. е. составляет для лиц старшей возрастной группы 0,66–0,99 ммол/л [63], а при ПОУГ Mg в этой биологической жидкости выявляется практически в следовых количествах [64].

Как уже было отмечено, дефицит Mg может приводить к повышению внутриклеточного Ca, что в свою очередь может вызывать усиление чувствительности глазных сосудов к спазму [59]. Потенциальные возможности Mg в улучшении глазного кровотока и в защите ганглиозных клеток обосновывают целесообразность его применения для лечения глаукомы. В работе А. Gaspar и соавт. [65] показано, что после 4-недельного лечения Mg (121,5 мг Mg 2 раза в день) у 10 пациентов (6 с ПОУГ и 4 с ГНД) отмечена тенденция к улучшению поля зрения, по-видимому, в связи с улучшением периферического кровотока. Но в другом исследовании с участием 15 пациентов с ГНД обнаружено, что прием 300 мг цитрата Mg в течение месяца не изменяет глазной кровотока, но при этом вызывает улучшение поля зрения. Это исследование показало, что нейропротекция, связанная с Mg, может включать и другие механизмы, помимо улучшения кровотока в головке зрительного нерва [66].

В относительно недавнем исследовании [67] результаты применения препарата, содержащего 500 мг Mg по определенной схеме, показали его благоприятное воздействие на ВГД и биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы глаза, а также на гидродинамические показатели и структурно-функциональное состояние глаз пациентов с ПОУГ [64].

Перспективы применения препаратов Mg в качестве блокатора кальциевых каналов в рамках прямой нейропротекторной терапии глаукомы, признанной одной из эффективных возможностей профилактики прогрессирования ПОУГ [68], а также в качестве регулятора биомеханических свойств корнеосклеральной оболочки глаукомного глаза требуют дальнейшего изучения и подтверждения в рамках доказательной медицины.

Приведенные выше исследования, посвященные системному и локальному микроэлементному анализу, не содержат данных, характеризующих среды и ткани глаз с ГНД. В доступной литературе мы обнаружили только единичные работы, посвященные возможному влиянию тяжелых металлов (кадмия, свинца, ртути, мышьяка) на развитие этой формы глаукомы [69, 70].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сравнительные исследования структурно-биомеханических особенностей корнеосклеральной оболочки глаза при различных клинических формах глаукомы пока не получили достаточного развития, хотя их результаты могут представлять большой интерес с точки зрения патогенеза глаукомного поражения, а также для разработки эффективных критериев дифференциальной диагностики и выбора адекватной лечебной тактики, в частности, при ГНД. Системный и местный дисбаланс микроэлементов как фактор

нарушения биомеханики корнеосклеральной оболочки глаза при глаукоме, в том числе при ГНД, пока остается дискуссионным вопросом, который требует дальнейших углубленных исследований. Поскольку аномальное содержание микро- и макроэлементов в ВГЖ может влиять на ее гидродинамику и способствовать ее ретенции, а значит, повышению ВГД, большой интерес представляют результаты сравнительного анализа состава ВГЖ при разных формах глаукомы. Кроме того, для выявления патогенетических особенностей ГНД представляет интерес сравнительное изучение уровня макро- и микроэлементов, участвующих в коллагенообразовании и формировании поперечных связей соединительнотканых структур корнеосклеральной оболочки глаза, что во многом влияет на формирование ее биомеханических свойств и тем самым на характер развития глаукомного поражения. Анализ современной литературы свидетельствует о перспективности дальнейшего развития этого направления.

#### Литература/References

1. Нестеров А.П., Алябьева Ж.Ю., Лаврентьев А.В. Глаукома нормального давления: гипотеза патогенеза. Вестник офтальмологии. 2003; 2: 3–6. [Nesterov A.P., Aliab'eva Zh.Yu., Lavrent'ev A.V. Normal pressure glaucoma: a hypothesis of pathogenesis. Vestnik oftal'mologii. 2003; 2: 3–6 (In Russian)].
2. Волков В.В. Глаукома при псевдонормальном давлении. Руководство для врачей. Москва: Медицина, 2001. [Volkov V.V. Glaucoma in pseudonormal intraocular pressure. Guidelines for clinicians. Moscow: Meditsina; 2001 (In Russian)].
3. Mallick J., Devi L., Malik P.K., Mallick J. Update on normal tension glaucoma. J. Ophthalmol. Vis. Res. 2016 Apr-Jun; 11 (2): 204–8. doi:10.4103/2008-322X.183914
4. Егоров Е.А., Еричев В.П., ред. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. 4-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2019. [Egorov E.A., Eriчев V.P. National guidance of glaucoma. 3rd edition. Moscow: GEOTAR-Media; 2019 (in Russian)]. doi: 10.33029/9704-5442-8-GLA-2020-1-384
5. Петров С.Ю. Современный взгляд на глаукому нормального давления. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (6): 57–64. [Petrov S.Yu. Modern view on normal-tension glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2020; 136 (6): 57–64 (In Russian)]. https://doi.org/10.17116/oftalma202013606157
6. Симакова И.Л., Сулейманова А.Р. Современный подход к диагностике глаукомы нормального давления с учетом особенностей ее патогенеза. Офтальмологические ведомости. 2020; 13 (1): 53–64. [Simakova I.L., Suleimanova A.R. Modern approach to the diagnosis of normal tension glaucoma taking into account the features of its pathogenesis. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2020; 13 (1): 53–64 (In Russian)]. https://doi.org/10.17816/OV19425
7. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование биомеханических свойств роговицы у пациентов с нормотензивной и первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2008; 124 (5): 14–6. [Avetisov S.E., Bubnova I.A., Antonov A.A. Vestnik oftal'mologii. 2008; 124 (5): 14–6 (in Russian)].
8. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реал Тайм; 2015. [Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications. Moscow: Real Time; 2015 (in Russian)].
9. Zimprich L., Diedrich J., Bleeker A., Schweitzer J.A. Corneal Hysteresis as a biomarker of glaucoma: current insights. Clin Ophthalmol. 2020; 14: 2255–64. doi:10.2147/OPTH.S236114
10. Park K., Shin J., Lee J. Relationship between corneal biomechanical properties and structural biomarkers in patients with normal-tension glaucoma: a retrospective study. BMC Ophthalmol. 2018; 18: 7. https://doi.org/10.1186/s12886-018-0673-x
11. Wells A.P., Garway-Heath D.F., Poostchi A., et al. Corneal hysteresis but not corneal thickness correlates with optic nerve surface compliance in glaucoma patients. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. August 2008; 49: 3262–8. doi:https://doi.org/10.1167/iovs.07-1556
12. Иомдина Е.Н., Арутунян Л.Л., Катаргина Л.А., Киселева О.А., Филиппова О.М. Взаимосвязь корнеального гистерезиса и структурно-функциональных параметров зрительного нерва при разных стадиях первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2009; 3: 17–23. [Iomdina E.N., Arutunyan 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; 2 (3): 17–23 (In Russian)].
13. Kim Y.C., Koo Y.H., Jung K.I., Park C.K. Impact of posterior sclera on glaucoma progression in treated myopic normal-tension glaucoma using reconstructed optical coherence tomographic images. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60: 2198–207. doi: https://doi.org/10.1167/iovs.19-26794
14. Park L.H.Y., Lee N.Y., Choi J.A., Park C.K. Measurement of scleral thickness using swept-source optical coherence tomography in patients with open-angle glaucoma and myopia. Am. J. Ophthalmol. 2014 Apr; 157 (4): 876–84. doi: 10.1016/j.ajo.2014.01.007
15. Roberts M.D., Sigal I.A., Liang Y., Burgoyne C.F., Downs J.C. Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2010; 51 (11): 5675–84. doi: 10.1167/iovs.10-5411
16. Quigley H.A. Glaucoma: Macrocosm to microcosm. The Friedenwald Lecture. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005; 2005 Aug; 46: 2663–70. doi: 10.1167/iovs.04-1070
17. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Якубова Л.В., Хозиев Д.Д. Решетчатая пластинка склеры при глаукоме: биомеханические особенности и возможности их клинического контроля. Российский офтальмологический журнал. 2018; 11 (3): 76–83. [Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Yakubova L.V., Khoziev D.D. Lamina cribrosa in glaucoma: biomechanical properties and possibilities of their clinical control. Russian ophthalmological journal. 2018; 11 (3): 76–83 (In Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-76-83
18. Morgan J.E. Circulation and axonal transport in the optic nerve. Eye (Lond). 2004; 18: 1089–95. doi: 10.1038/sj.eye.6701574
19. Midgett D., Liu B., Ling Y.T.T., Jefferys J.L., Quigley H.A., Nguyen T.D. The effects of glaucoma on the pressure-induced strain response of the human lamina cribrosa. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2020; 61 (4): 41. https://doi.org/10.1167/iovs.61.4.41
20. Burgoyne C.F., Downs J.C. Premise and prediction — how optic nerve head biomechanics underlies the susceptibility and clinical behavior of the aged optic nerve head. J.Glaucoma. Jun-Jul 2008; 17 (4): 318–28. doi: 10.1097/IJG.0b013e31815a343b
21. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J., et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: a new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. Prog. Retin. Eye Res. 2005 Jan; 24 (1): 39–73. doi: 10.1016/j.preteyeres.2004.06.001
22. Sigal I.A., Flanagan J.G., Ethier C.R. Factors influencing optic nerve head biomechanics. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2005 Nov; 46 (11): 4189–99. doi: 10.1167/iovs.05-0541
23. Geraghty B., Jones S.W., Rama P., Akhtar R., Elsheikh A. Age-related variations in the biomechanical properties of human sclera. J. Mech. Behav. Biomed. Mater. 2012 Dec; 16: 181–91. doi: 10.1016/j.jmbmm.2012.10.011
24. Жукова С.И., Юрьева Т.Н., Помкина И.В. Особенности нарушений регионарной гемодинамики у больных глаукомой при различном уровне внутриглазного давления. Практическая медицина. 2018; 3 (114): 57–63. [Zhukova S.I., Yur'eva T.N., Pomkina I.V. Features of the disorders of regional hemodynamics in patients with glaucoma at different levels of intraocular pressure. Practical medicine. 2018; 3 (114): 57–63 (In Russian)]. https://www.yumpu.com/xx/embed/view/CR4tY80vGXhGwIV
25. Park H.Y., Jeon S.H., Park C.K. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. Ophthalmology. 2012; 119: 10–20. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.07.033
26. Park H.Y., Park C.K. Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma. 2013; 120 (4): 745–52. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.05
27. Иомдина Е.Н., Арутунян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. Сравнительное изучение возрастных особенностей уровня поперечной связности коллагена склеры пациентов с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы. Российский офтальмологический журнал. 2016; 9 (1): 19–26. [Iomdina E.N., Arutunyan L.L., Ignatieva N.Yu. A comparative study of age-related level of sclera collagen crosslinking in patients with different stages of primary open angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2016; 9 (1): 19–26 (In Russian)]. https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-19-26
28. 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. [Iomdina E.N., Ignat'eva N.Yu., Danilov N.A., et al. Biochemical, structural and biomechanical features of human scleral matrix in primary open-angle glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2011; 6: 10–4 (In Russian)].
29. Fritzl P. Collagen. Structure and Mechanics. Potsdam: Springer. 2008.
30. Mott J.D., Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases. Curr. Opin. Cell Biol. 2004 Oct; 16 (5): 558–64. doi: 10.1016/j.ceb.2004.07.010
31. Malemud C.J. Matrix metalloproteinase (MMPs) in health and disease an overview. Front Biosci. 2006 May; 1 (11): 1696–701. doi: 10.2741/191
32. Реброва Г.А., Бержицкая В.В., Василевский В.К., Тимофеева М.В., Хо Со Сан. Некоторые факторы старения коллагена in vivo и in vitro. Биомедицинская химия. 2003; 49 (2): 128–37. [Rebrova G.A., Berzhitskaya V.V., Vasilevsky V.K.,

- Timofeeva M.V., Ho So San. Some factors of collagen aging in vivo and in vitro. *Biomedicinskaya khimija*. 2003; 49 (2): 128–37 (In Russian)].
33. *Welge-Lüssen U., May C.A.* Induction of tissue transglutaminase in the trabecular meshwork by TGF-beta1 and TGF-beta2. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000 Jul; 41 (8): 2229–38. PMID:10892867
  34. *Винецкая М.И., Иомдина Е.Н.* Исследование микроэлементов слезной жидкости при некоторых глазных заболеваниях. *Вестник офтальмологии*. 1994; 4: 24–6. [Vinetskaya M.I., Iomdina E.N. Study of lacrimal fluid trace elements in several eye diseases. *Vestnik Ophthalmol. 1994; 4: 24–6 (In Russian)*].
  35. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Арутюнян Л.Л., Арефьева М.В.* Микроэлементный дисбаланс в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5 (1): 104–8. [Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Arutyunyan L.L., Arefyeva M.V. Trace element imbalance in the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2012; 5 (1): 104–8 (In Russian)].
  36. *Kravchik M.V., Novikov I.A., Petrov S.Yu., Avetisov S.E.* Bioinorganic chemistry of open-angle glaucoma: A review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020; 62. 126652. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2020.126652>
  37. *Bruhn R.L., Stamer W.D., Herygers L.A., Levine J.M., Noecker R.J.* Relationship between glaucoma and selenium levels in plasma and aqueous humor. *Br. J. Ophthalmol.* 2009 Sep; 93 (9): 1155–8. doi: 10.1136/bjo.2007.125997
  38. *Lin S.C., Singh K., Lin S.C.* Association between body levels of trace metals and glaucoma prevalence. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133 (10): 1144–50. doi:10.1001/jamaophthalmol.2015.2438
  39. *Jünemann A.G.M., Michalke B., Lucio M., et al.* Aqueous humor selenium level and open-angle glaucoma. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 50: 67–72. doi:10.1016/j.jtemb.2018.06.010
  40. *Goyal A., Srivastava A., Sihota R., Kaur J.* Evaluation of oxidative stress markers in aqueous humor of primary open angle glaucoma and primary angle closure glaucoma patients. *Curr. Eye Res.* 2014 Aug; 39 (8): 823–9. doi: 10.3109/02713683.2011.556299
  41. *Hohberger B., Chaudhri M.A., Michalke B., et al.* Levels of aqueous humor trace elements in patients with open-angle glaucoma. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2018; 45: 150–5. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2017.10.003>
  42. *Michalke B.* Trace elements in glaucoma — the impact of analytics. *Acta Ophthalmologica. Abstracts from the 2019 European Association for Vision and Eye Research Conference*. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2019.815>
  43. *Fick A., Jünemann A., Michalke B., Lucio M., Hohberger B.* Levels of serum trace elements in patients with primary open-angle glaucoma. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2019; 53: 129–34. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.02.006>
  44. *Akyol N., Deger O., Keha E.E., Kilic S.* Aqueous humor and serum zinc and copper concentrations of patients with glaucoma and cataract. *Br. J. Ophthalmol.* 1990 Nov; 74 (11): 661–2. doi: 10.1136/bjo.74.11.661
  45. *Cumurcu T., Mendil D., Etikan I.* Levels of zinc, iron, and copper in patients with pseudoexfoliative cataract. *Eur. J. Ophthalmol.* Jul-Aug 2006; 16 (4): 548–53. doi: 10.1177/112067210601600408
  46. *Panteli V.S., Kanellopoulou D.G., Gartaganis S.P., Koutsoukos P.G.* Application of anodic stripping voltammetry for zinc, copper, and cadmium quantification in the aqueous humor: implications of pseudoexfoliation syndrome. *Biol. Trace Elem. Res.* 2009; 132 (1–3): 9–18. <https://doi.org/10.1007/s12011-009-8380-3>
  47. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Качан О.В., Жуков С.Р.* Микроэлементный состав водянистой влаги при глаукоме и катаракте как фактор ее метаболической активности и гидродинамики. В кн.: *Биомеханика глаза*. Москва; 2005: 123–7. [Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Kachan O.V., Zhukov S.R. Trace element content of aqueous humor as a factor of its metabolic activity and hydrodynamics in glaucoma and cataract. In: *Ocular Biomechanics*. Moscow; 2005: 74–8 (In Russian)].
  48. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Филатова И.А., Арефьева М.В., Арутюнян Л.Л., Хоросхева Е.В.* Изучение местного микроэлементного баланса как фактора, влияющего на биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы глаза при первичной открытоугольной глаукоме. В кн.: *Биомеханика глаза*. Москва; 2009: 114–8. [Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Filatova I.A., Arefyeva M.V., Arutyunyan L.L., Khorosheva E.V. A study of trace elements balance as a factor influencing the biomechanical parameters of the corneoscleral shell of the eye in open angle glaucoma In: *Ocular Biomechanics*. Moscow; 2009: 114–8 (In Russian)].
  49. *Ugarte M., Osborne N.N.* Recent advances in the understanding of the role of zinc in ocular tissues. *Metallomics*. 2014 Feb; 6 (2): 189–200. doi: 10.1039/c3mt00291h
  50. *Vocca B., Forte G., Pisano A., et al.* A pilot study to evaluate the levels of aqueous humor trace elements in open-angle glaucoma. *J. Trace Elem. Med. Biol.* 2020; 61. 126560. doi:10.1016/j.jtemb.2020.126560
  51. *Winum J.Y., Scozzafava A., Montero J.L., Supuran C.T.* Metal binding functions in the design of carbonic anhydrase inhibitors. *Current topics in medicinal chemistry*. 2007; 7 (9): 835–48.
  52. *Trakhtenberg E.F., Li Y., Feng Q., et al.* Zinc chelation and Klf9 knockdown cooperatively promote axon regeneration after optic nerve injury. *Exp. Neurol.* 2018; 300: 22–9.
  53. *Lin Y., Epstein D.L., Liton P.B.* Intralysosomal iron induces lysosomal membrane permeabilization and cathepsin D-mediated cell death in trabecular meshwork cells exposed to oxidative stress. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (12): 6483–95. doi:10.1167/iovs.10-5410
  54. *O'Dell B.L.* Roles for iron and copper in connective tissue biosynthesis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci* 1981; 29 (1071): 91–104.
  55. *Yamasaki K., Hagiwara H.* Excess iron inhibits osteoblast metabolism. *Toxicol. Lett.* 2009; 191 (2–3): 211–5.
  56. *Торшин И.Ю., Громова О.А.* Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Российский медицинский журнал*. 2008; 16 (4): 230–8. [Torshin I.Yu., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium action. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2008; 16 (4): 230–8 (In Russian)].
  57. *Кудрин А.В., Громова О.А.* Микроэлементы в неврологии. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2006. [Kudrin A.V., Gromova O.A. Trace elements in neurology. Moscow: GEOTAR-Media; 2006 (In Russian)].
  58. *Johnson S.* The multifaceted and widespread pathology of magnesium deficiency. *Med. Hypotheses*. 2001; 56 (2): 163–70.
  59. *Ekici F., Korkmaz S., Karaca E.E., et al.* The role of magnesium in the pathogenesis and treatment of glaucoma. *International Scholarly Research Notices*. 2014, Article ID 745439, 7 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/745439>
  60. *Громова О.А., Торшин И.Ю.* Дисплазия соединительной ткани. *Российский медицинский журнал*. 2008; 8 (6): 9–16. [Gromova O.A., Torshin I.Yu. Connective tissue dysplasia. *Rossiiskij medicinskij zhurnal*. 2008; 8 (6): 9–16 (In Russian)].
  61. *Senni K., Foucault-Bertaud A., Godeau G.* Magnesium and connective tissue. *Magnes. Res.* 2003. 16 (1): 70–4.
  62. *Wang S.Y., Singh K., Lin S.C.* The association between glaucoma prevalence and supplementation with the oxidants calcium and iron. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012 Feb 13; 53 (2): 725–31. doi: 10.1167/iovs.11-9038
  63. *Giordano R., Costantini S., Vernillo I., Rizzica M.* Atomic absorption techniques for the microdetermination of multielements in whole tear film. *Atomic Spectroscopy*. 1983; 4 (4): 157–9.
  64. *Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Василенкова Л.В. и др.* Применение магний-содержащего препарата для лечения больных с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ). *Фарматека*. 2012; 3: 91–5. [Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Vasilenkova L.V., et al. Use of magnesium-containing drug for the treatment of patients with primary open angle glaucoma. *Farmateka*. 2012; 3: 91–5 (In Russian)].
  65. *Gaspar A.Z., Gasser P., Flammer J.* The influence of magnesium on visual field and peripheral vasospasm in glaucoma. *Ophthalmologica*. 1995; 209 (1): 11–3. doi: 10.1159/000310566
  66. *Aydin B., Önel M., Hondur A., et al.* The effect of oral magnesium therapy on visual field and ocular blood flow in normotensive glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* Jan-Feb 2010; 20 (1): 131–5. doi: 10.1177/112067211002000118
  67. *Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Василенкова Л.В., Арефьева М.В., Арутюнян Л.Л., Курьева И.М., Кантаржи Е.П.* Влияние коррекции уровня магния на внутриглазное давление и биомеханические показатели корнеосклеральной капсулы больных с первичной открытоугольной глаукомой. *Российский офтальмологический журнал*. 2012; 5 (4): 27–32 [Iomdina E.N., Kiseleva O.A., Vasilenkova L.V., Arefyeva M.V., Arutyunyan L.L., Kuryeva I.M., Kantarzi E.P. Impact of magnesium level correction on intraocular pressure and biomechanical parameters of the corneoscleral capsule of patients with primary open-angle glaucoma. *Russian ophthalmological journal*. 2012; 5 (4): 27–32 (In Russian)].
  68. *Аветисов С.Э., Еричев В.П., Яременко Т.В.* Обоснование нейропротекции при глаукоме. *Национальный журнал глаукома*. 2019; 18 (1): 85–94. [Avetisov S.E., Erichev V.P., Yaremenko T.V. Rationale for neuroprotection in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2019; 18 (1): 85–94 (In Russian)]. <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.01.10>
  69. *Ceylan O.M., Demirdögen B.C., Mumcuoglu T., Aykut O.* Evaluation of essential and toxic trace elements in pseudoexfoliation syndrome and pseudoexfoliation glaucoma. *Biol. Trace Elem. Res.* 2013 Jun; 153 (1–3): 28–34. doi: 10.1007/s12011-013-9644-5
  70. *Lee S.H., Kang E.M., Kim G.A., et al.* Three toxic heavy metals in open-angle glaucoma with low-teen and high-teen intraocular pressure: a cross-sectional study from South Korea. *PLoS One*. 2016; 11 (10): e0164983. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164983>

**Вклад авторов в работу:** Л.Л. Арутюнян — разработка концепции и дизайна, написание обзора; Е.Н. Иомдина — концепция и дизайн обзора, написание и научное редактирование; Ю.С. Морозова — сбор литературы, написание статьи; С.И. Анисимов, С.Ю. Анисимова — анализ данных, редактирование статьи.

**Authors' contribution:** L.L. Arutyunyan — development of concept and design of the review, writing of the article; E.N. Iomdina — concept of the review, final article writing and editing; Y.S. Morozova — data collection, writing of the article; S.I. Anisimov, S.Yu. Anisimova — data analysing, editing article.

Поступила: 10.01.2021. Переработана: 11.03.2021. Принята к печати: 18.03.2021  
Originally received: 10.01.2021. Final revision: 11.03.2021. Accepted: 18.03.2021

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

<sup>1</sup> ООО «Глазной центр "Восток-Прозрение"», ул. Полины Осипенко, д. 10-1, Москва, 123007, Россия

<sup>2</sup> ФБГОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, Москва, 125993, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

**Лусине Левоновна Арутюнян** — д-р мед. наук, заведующая диагностическим отделением<sup>1</sup>, профессор кафедры офтальмологии<sup>2</sup>

**Юлия Сергеевна Морозова** — врач-офтальмолог<sup>1</sup>, аспирант кафедры офтальмологии<sup>2</sup>

**Сергей Игоревич Анисимов** — д-р мед. наук, профессор, научный директор<sup>1</sup>, профессор кафедры офтальмологии<sup>3</sup>

**Светлана Юрьевна Анисимова** — д-р мед. наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая-Черногызская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

**Елена Наумовна Иомдина** — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

**Для контактов:** Лусине Левоновна Арутюнян,  
lusleve@yandex.ru

<sup>1</sup> Eye center "East Sight Recovery" LLC, 10-1 Poliny Osipenko st., Moscow, 123007, Russia

<sup>2</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, 2/1 Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

<sup>3</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 20, bld. 1, Delegatskaya str., Moscow, 127473, Russia

**Lusine L. Arutyunyan** — Dr. of Med. Sci., head of the diagnostic unit<sup>1</sup>, professor of chair of ophthalmology<sup>2</sup>

**Yulia S. Morozova** — ophthalmologist<sup>1</sup>, PhD student of chair of ophthalmology<sup>2</sup>

**Sergei I. Anisimov** — Dr. of Med. Sci., professor, scientific director<sup>1</sup>, professor of chair ophthalmology<sup>3</sup>

**Svetlana Yu. Anisimova** — Dr. of Med. Sci., professor, director<sup>1</sup>

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

**Elena N. Iomdina** — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmology ergonomics

**Contact information:** Lusine L. Arutyunyan,  
luslev@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-120-123>



## Гендерные различия при глаукоме

С.А. Зубашева<sup>1</sup>✉, И.Р. Газизова<sup>2</sup>, А.В. Селезнев<sup>3</sup>, Ю.И. Ражко<sup>4</sup>, А.Ю. Брежнев<sup>5</sup>, А.В. Куроедов<sup>6, 7</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «9-й Лечебно-диагностический центр» МО РФ, ул. Б. Пироговская, д. 15/18, стр. 1, Москва, 119021, Россия

<sup>2</sup> ФГУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой» РАН, ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

<sup>3</sup> ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, просп. Шереметьевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия

<sup>4</sup> ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», ул. Ильича, д. 290, г. Гомель, 246040, Республика Беларусь

<sup>5</sup> ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

<sup>6</sup> ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

<sup>7</sup> ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

*В обзоре проанализированы данные современной литературы о взаимосвязи пола и заболеваемости глаукомой, дана оценка демографических и поведенческих факторов, которые могут способствовать формированию гендерных различий в развитии и прогрессировании глаукомы. В ходе многочисленных исследований выявлены потенциальные риски развития глаукомного поражения, основными из них являются возраст, пол и раса. Распространенность глаукомы в мире среди людей в возрасте от 40 до 80 лет выше, чем в других возрастных группах, прогнозируется ее дальнейший рост. Женщины чаще страдают закрытоугольной глаукомой, в то время как первичная открытоугольная глаукома чаще встречается у мужчин. Дальнейшие генетические исследования этого заболевания позволят лучше понять лежащие в его основе патологические механизмы, которые могут стать основой для терапевтических подходов в будущем. Лица с наибольшим риском развития глаукомы должны быть вовремя обследованы офтальмологом для раннего обнаружения и профилактики прогрессирования заболевания.*

**Ключевые слова:** пол; глаукома; внутриглазное давление; первичная открытоугольная глаукома; возраст начала заболевания

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Зубашева С.А., Газизова И.Р., Селезнев А.В., Ражко Ю.И., Брежнев А.Ю., Куроедов А.В. Гендерные различия при глаукоме. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 120-3. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-120-123>

## Gender differences in glaucoma

Svetlana A. Zubasheva<sup>1</sup>, Ilmira R. Gazizova<sup>2</sup>, Alexey V. Seleznev<sup>3</sup>, Yuliya I. Razhko<sup>4</sup>, Andrey Yu. Brezhnev<sup>5</sup>, Alexander V. Kuroyedov<sup>6, 7</sup>

<sup>1</sup> Treatment and Diagnostic Center No 9, Ministry of Defence, 15/18, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119021, Russia

<sup>2</sup> Institute of the Human Brain, RAS, 9, Acad. Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia

<sup>3</sup> Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetyevsky Ave, Ivanovo, 153012, Russia

<sup>4</sup> Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, 290, Ilyicha St., Gomel, 246040, Belarus

<sup>5</sup> Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., Kursk, 305041, Russia

<sup>6</sup> Mandryka Central Clinical Hospital, 8A, Bolshaya Olen'ya St., Moscow, 107014, Russia

<sup>7</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia  
szubasheva@yandex.ru



*The review analyzes current literature data on the relationship between gender and glaucoma incidence, and assesses the demographic and behavioral factors that may contribute to gender differences. Potential risks for the development and progression of glaucoma in men and women have been identified in numerous studies, the main ones being age, gender, and race. The prevalence of glaucoma in the world among people aged 40 to 80 years is higher than in other age groups and will grow steadily. Women are more likely to suffer from closed-angle glaucoma, while primary open-angle glaucoma is more common in men. Further genetic studies of this disease will provide a better understanding of the underlying pathomorphologic mechanisms and may improve therapeutic approaches in the future. Individuals with the highest risk of developing glaucoma should be checked by an ophthalmologist in time for early detection and slowing the progression of the disease.*

**Keywords:** gender; glaucoma; intraocular pressure; gender differences; primary open-angle glaucoma; age of disease onset

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Zubasheva S.A., Gazizova I.R., Seleznev A.V., Razhko Yu.I., Brezhnev A.Yu., Kuroyedov A.V. Gender differences in glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 120-3 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-120-123>

*Гендерная статистика глаукомы.* Как известно, распространенность глаукомы в мире среди людей в возрасте от 40 до 80 лет составляет 3,54 %, что соответствует примерно 79,64 млн человек. Эта цифра, по прогнозам, будет неуклонно расти и составит до 2040 г. 111,8 млн человек. Доля первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) составляет 2,34 %, первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) — 0,73 % [1].

Женщины чаще страдают ПЗУГ и некоторыми формами возрастной макулярной дегенерации (ВМД), например неоваскулярной ВМД, в то время как ПОУГ и диабетическая ретинопатия более распространены среди мужчин [2].

Доля женщин среди пациентов с диагнозом «глаукома» в мире составляет около 59,1 %, но в разных возрастных группах соотношение мужчин и женщин не одинаковое. Возможно, одно из объяснений этого факта содержится в том, что продолжительность жизни у женщин, как известно, больше, а именно возраст является основным фактором риска развития глаукомы [3]. За последние 20 лет у женщин старше 60 лет отмечен максимальный рост заболеваемости глаукомой по сравнению с мужчинами. Так, по статистике, в возрастной группе 40–60 лет доля глаукомы у мужчин увеличилась в 2 раза, а у женщин — в 4 раза; в группе 18–39 лет у мужчин — в 1,5 раза, у женщин — в 4 раза; в группе до 18 лет осталась неизменна у обоих полов [4].

Расовая принадлежность также является одним из важнейших факторов распространенности отдельных форм глаукомы [3]. Так, по данным разных авторов [5], ПОУГ преобладает у мужчин негроидной расы, имеющих более высокое внутриглазное давление (ВГД) и раннее начало заболевания.

В азиатских популяциях, особенно среди населения Китая и Монголии, коренного населения Северной Америки, эскимосов Гренландии чаще встречается ПЗУГ. В этих регионах ПЗУГ чаще страдают женщины [6]. По утверждению ряда авторов, разные расы подвержены той или иной форме глаукомы в силу определенных анатомических особенностей глаз [5, 6].

*Многоцентровые популяционные гендерные исследования.* По данным таких популяционных исследований, как The Baltimore Eye Survey (Балтиморское глазное исследование, 1991) и Melbourne project (Мельбурнский проект, 2001), не было установлено различий между полами в распространенности глаукомы [7, 8]. Однако в Балтиморском глазном исследовании [9] были выявлены существенные различия в заболеваемости глаукомой среди европеоидных и негроидных рас. Так, среди афроамериканцев ПОУГ встречается в 5 раз чаще, при этом у представителей обеих рас не выявлено существенной разницы в зависимости от половой принадлежности. В исследовании Blue Mountain Eye (1996) показана более высокая распространенность ПОУГ у женщин с поправкой на возраст, позднее менархе, артериальную

гипертензию и сниженный индекс массы тела (ИМТ) [10]. По данным Фрамингемского исследования (The Framingham Eye Study, 1977), ПОУГ чаще встречается у мужчин (2,5–1,4 %) [11].

В крупном Барбадосском исследовании (The Barbados Eye Study, 1994) подтвержден факт увеличения частоты заболеваемости глаукомой у мужчин негроидной расы в 93 %, у людей смешанной расы — в 4 %, а также определены повышенные риски заболеваемости, связанные с высоким индексом массы тела [12]. Широкомасштабное эпидемиологическое исследование The Rotterdam Study (Роттердамское исследование, 1994) позволило определить распространенность ПОУГ среди представителей европеоидной расы, которая в целом составила 1,1 %. Кроме того, установлено, что заболеваемость увеличивалась с возрастом (от 0,2 % в возрастной группе 55–59 лет до 3,3 % у лиц 85–89 лет). Продемонстрировано, что частота выявления ПОУГ у мужчин в 3 раза выше, чем у женщин, причем в 59,9 % случаев ПОУГ диагностирована впервые. Кроме того, ранняя менопауза у женщин, наступившая до 45 лет, и артериальная гипертензия значительно повышают риск развития глаукомы [13].

Исследование Los Angeles Latino Eye Study (2008) показало преимущественное распространение глаукомы среди мужчин (5,5–4,4 %). Исследователи также установили, что наступление менопаузы у женщин после 54 лет снижает риски развития глаукомы. Полученные данные коррелировали с результатами предыдущих работ, касавшихся гендерных различий [14].

В ходе проведенного The Andhra Pradesh Study (2010) сравнительного исследования распространенности заболеваемости и факторов риска ПОУГ и ПЗУГ среди городского и сельского населения в Индии выявлено, что частота обеих форм выше среди городского населения (ПОУГ — 4 и 1,6 %, ПЗУГ — 1,8 и 0,7 %) [15]. Возраст возникновения ПОУГ не зависит от места проживания, а ПЗУГ развивается чаще у проживающих в городе. Женский пол оказался значимым фактором риска развития ПЗУГ у сельского населения.

Данные эпидемиологического популяционного исследования, проведенного в Бангладеш, показывают, что распространенность ПОУГ выше среди мужчин, ПЗУГ — выше среди женщин [16].

Представляющий научный интерес выявленные в последних популяционных европейских исследованиях, обширных по численности и долговременных по наблюдению, связи и корреляции. I. Riva и соавт. [17] подтвердили взаимосвязь пожилого возраста и мужского пола со всеми показателями тяжести глаукомы ( $n = 3227$ ,  $p < 0,01$ ). В Дании 3,76 % граждан старше 50 лет страдают глаукомой ( $n = 116592$ ). При этом в возрастной группе старше 80 лет до 10 % населения получают лечение от глаукомы, а средний возраст начала заболевания составляет 66 лет, в 55 % случаев страдают женщины [18].

Анализ результатов обследования 152 918 человек, проведенный D. Stabb и соавт. [19], показал, что уровень прогрессирования ПОУГ выше у мужчин (25 %), чем у женщин (22,3 %).

В исследовании M. Chan и соавт. [20] выявлено увеличение уровня ВГД с возрастом у мужчин — представителей смешанных этнических групп (n = 110 573) по сравнению с афроамериканцами и европейцами. D. Krefl и соавт. [21] отметили, что показатели заболеваемости у женщин (n = 250 000) в группе старше 50 лет выше, чем у мужчин.

По результатам афроамериканского генетического исследования N. Khachatryan и соавт. [22] мужской пол ассоциирован с риском развития ПОУГ во всех возрастных группах (n = 4828), слепота у них наступала в 4 раза чаще, а в случае наличия семейного анамнеза по ПОУГ риск ее развития был в 18 раз выше. Определена корреляция с относительно сниженным ИМТ, повышенным уровнем ВГД и близорукостью. По возрасту дебют заболеваемости наблюдался на 10 лет раньше, и в возрасте 50–55 лет мужчины и женщины имели одинаковые риски развития заболевания. Негроидная раса увеличивала риск ПОУГ в 4–5 раз по сравнению с европеоидной [22].

Полученные данные подтверждаются также результатами изучения взаимосвязи ПОУГ и факторов ее риска в рамках популяционного исследования J.-С. Mwanza и соавт. [23], которое продемонстрировало рост заболеваемости ПОУГ в связи с возрастом (3,1 % в возрасте 40–49 лет, до 7 % в возрасте 60–69 лет). Исходными факторами риска являлись по-прежнему мужской пол, пожилой возраст, повышенный уровень ВГД, большая вертикальная экскавация диска и уменьшение толщины роговицы в центральном отделе [23].

**Гендерная статистика ПЗУГ.** Как отмечено выше, существуют отличия в гендерном соотношении среди различных форм глаукомы [2, 24]. Так, ПЗУГ, которая составляет 26,0 % от всех видов глаукомы во всем мире, чаще встречается у женщин [25]. Особенно это прослеживается в азиатских популяциях — у инуитов, китайцев и индийцев [1]. Распространенность ПЗУГ составляет около 1,26–1,5 % и наблюдается чаще среди южноазиатского населения старше 65 лет [26].

Представляет интерес тот факт, что внутри популяций с низкой частотой ПЗУГ — 0,26–0,60 % (европейцы и афроамериканцы от 40 до 80 лет) повышенный риск ее развития значимо выше именно у женщин, чем у мужчин того же возраста [1, 27]. Наиболее вероятной причиной этого является анатомически короткий глаз, более мелкая передняя камера и, следовательно, большие предпосылки к развитию у женщин зрачкового блока [2, 24, 25, 27].

**Гендерная статистика ПОУГ.** Распространенность ПОУГ среди всех форм глаукомы наибольшая — 74,0 % [3]. Исследования последних лет показали противоречивые данные о влиянии гендерных различий на патогенез ПОУГ. Тем не менее продемонстрировано преобладание мужчин среди пациентов с ПОУГ [1]. По данным N. Khachatryan и соавт. [22], для ПОУГ характерны пожилой возраст (распространенность среди людей старше 75 лет составляет 9 %), негроидная раса (1 % в возрасте от 40–49 лет и 12,6–21,8 % среди людей старше 80 лет) и латиноамериканское происхождение (1 % среди населения 40–49 лет и 1,3–23,2 % старше 80 лет).

**Гендерная статистика глаукомы низкого давления (ГНД).** R. Kinouchi и соавт. [28] выявили, что предрасположенность к ГНД в 6 раз выше у женщин, чем у мужчин. Связано это с такими условными факторами риска развития ГНД, как системная гипотония и вазоспазм. Пик заболеваемости

приходится на седьмую декаду жизни. Стоит отметить, что в европейских популяциях 30–39 % ПОУГ классифицируют как ГНД. Значительно чаще ГНД встречается в азиатских популяциях. Так, от 57 до 85 % женщин с глаукомой в Японии имеют генетическую предрасположенность (у них находят мутации гена 9qр21, ответственного за развитие ГНД), при этом в 85 % выявлен низкий порог восприимчивости к повреждению зрительного нерва и отмечен дефицит мясных продуктов в рационе питания [28].

**Гендерная статистика псевдоэксфолиативной и пигментной глаукомы.** По данным A. Agnarsson и соавт. [29], наличие псевдоэксфолиаций и повышение уровня ВГД чаще встречается у женщин. Авторы также отмечают, что частота выявления псевдоэксфолиативного синдрома у женщин в Исландии составляет 9,2 %, у мужчин — 6,6 %.

Отдельной формой выделяют пигментную глаукому, которая встречается примерно у 25 % больных с синдромом пигментной дисперсии. По данным ряда авторов, риск развития пигментной глаукомы в этой популяции в 1,63 раза выше у мужчин, чем у женщин. Кроме того, возникновение у них пигментной глаукомы происходит раньше и протекает более агрессивно, чем у женщин [30, 31].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем обзоре представлено современное состояние вопроса о возможной взаимосвязи между полом, заболеваемостью и течением различных форм глаукомы. В результате многочисленных исследований определены потенциальные риски развития и прогрессирования глаукомного процесса, основные из них — возраст, пол, расовая принадлежность. Установлено, что у больных пожилого возраста распространенность ПОУГ выше, чем в других группах, возраст также увеличивает риск развития ПЗУГ. Женщины чаще страдают ПЗУГ, в то время как ПОУГ чаще встречается у мужчин, а негроидная раса достоверно увеличивает риск ПОУГ по сравнению с европеоидной. Данные последних популяционных исследований подтверждают взаимосвязь раннего возраста наступления менопаузы, преждевременного старения зрительного нерва и повышения восприимчивости к глаукоме у женщин. Лица с наибольшим риском развития глаукомы с учетом пола и возраста должны быть вовремя обследованы офтальмологом для более раннего обнаружения и замедления прогрессирования заболевания.

## Литература/References

1. Tham Y.-C., Li X., Wong T.Y., et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013
2. Zetterberg M. Age-related eye disease and gender. *Maturitas*. 2016; 83: 19–26. doi:10.1016/j.maturitas.2015.10.005
3. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (3): 262–67. doi:10.1136/bjo.2005.081224
4. Гришук А.С., Юрбева Т.Н., Шуко А.Г. и др. Оценка заболеваемости глаукомой в Иркутской области. *Казанский медицинский журнал*. 2013; 94 (6): 885–9. [Grischuk A.S., Yurieva T.N., Shchuko A.G., et al. Assessment of glaucoma incidence in the Irkutsk region. *Kazan medical journal*. 2013; 94 (6): 885–9 (in Russian)].
5. Киселева О.А., Робустова О.В., Бесмертный А.М., Захарова Е.К., Авдеев Р.В. Распространенность первичной глаукомы у представителей разных рас и этнических групп в мире. *Офтальмология*. 2013; 10 (3): 5–8. [Kiseleva O.A., Robustova O.V., Bessmertny A.M., Zakharova E.K., Avdeev R.V. Prevalence of primary glaucoma in people of different races and ethnic groups in the world. *Ophthalmology*. 2013; 10 (3): 5–8 (in Russian)]. doi:10.18008/1816-5095-2013-3-5-8
6. Wang N., Wu H., Fan Z. Primary angle closure glaucoma in Chinese and Western populations. *Chin. Med. J.* 2002; 115 (11): 1706–15.
7. Sommer A., Tielsch J.M., Katz J., et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in East Baltimore. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325 (20): 1412–7. doi:10.1056/nejm19911143252004
8. Weih L. Prevalence and predictors of open-angle glaucoma results from the visual impairment project. *Ophthalmology*. 2001; 108 (11): 1966–72. doi:10.1016/s0161-6420(01)00799-0
9. Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., et al. Racial variations in the prevalence of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *JAMA*. 1991; 266 (3): 369–74. doi:10.1001/jama.1991.03470030069026
10. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Healey P.R. Prevalence of open-angle glaucoma in Australia. *Ophthalmology*. 1996; 103 (10): 1661–9. doi:10.1016/s0161-6420(96)30449-1
11. Kahn H.A., Leibowitz H.M., Ganley J.P., et al. The Framingham Eye Study. *Am. J. Epidemiol.*

- Oxford University Press. 1977; 106 (1): 33–41. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a112429
12. *Leske M.C.* The Barbados Eye Study. *Arch. Ophthalmol.* 1994; 112 (6): 821–9. doi:10.1001/archophth.1994.01090180121046
  13. *Dielemans I., Vingerling J.R., Wolfs R.C.W., et al.* The prevalence of primary open-angle glaucoma in a population-based study in The Netherlands. *Ophthalmology.* 1994; 101 (11): 1851–55. doi:10.1016/s0161-6420(94)31090-6
  14. *Doshi V., Ying-Lai M., Azen S.P., Varma R.* Sociodemographic, family history, and lifestyle risk factors for open-angle glaucoma and ocular hypertension. The Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology.* 2008; 115 (4): 639–47. doi:10.1016/j.ophtha.2007.05.032
  15. *Garudadi C., Senthil S., Khanna R.C., et al.* Prevalence and risk factors for primary glaucomas in adult urban and rural populations in the Andhra Pradesh Eye Disease Study. *Ophthalmology.* 2010; 117 (7): 1352–59. doi:10.1016/j.ophtha.2009.11.006
  16. *Rahman M.M.* The prevalence of glaucoma in Bangladesh: a population based survey in Dhaka division. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88 (12): 1493–97. doi:10.1136/bjo.2004.043612
  17. *Riva I., Legramandi L., Katsanos A., et al.* Influence of sociodemographic factors on disease characteristics and vision-related quality of life in primary open-angle glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2018; 27 (9): 776–84. doi:10.1097/jig.0000000000000989
  18. *Kolko M., Horwitz A., Thygesen J., et al.* The prevalence and incidence of glaucoma in Denmark in a fifteen-year period: a nationwide study. *PLOS ONE.* 2015; 10 (7): e0132048. doi:10.1371/journal.pone.0132048
  19. *Crabb D.P., Saunders L.J., Edwards L.A.* Cases of advanced visual field loss at referral to glaucoma clinics — more men than women? *Ophthalmic Physiol. Opt.* 2016; 37 (1): 82–7. doi:10.1111/opo.12328
  20. *Chan M.P.Y., Grassi C.M., Khawaja A.P., et al.* Associations with intraocular pressure in a large cohort. *Ophthalmology.* 2016; 123 (4): 771–82. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.031
  21. *Krefl D., Doblhammer G., Guthoff R.F., Frech S.* Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma — a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health.* 2019; 19 (1): 851. doi:10.1186/s12889-019-6935-6
  22. *Khachatrian N., Pistilli M., Maguire M.G., et al.* Primary Open-Angle African American Glaucoma Genetics (POAAGG) Study: gender and risk of POAG in African Americans. *PLOS ONE.* 2019; 14 (8): e0218804. doi:10.1371/journal.pone.0218804
  23. *Mwanza J.-C., Tulenko S.E., Barton K., et al.* Eight-year incidence of open-angle glaucoma in the Tema Eye Survey. *Ophthalmology.* 2019; 126 (3): 372–80. doi:10.1016/j.ophtha.2018.10.016
  24. *Tehrani S.* Gender difference in the pathophysiology and treatment of glaucoma. *Curr. Eye Res.* 2014; 40 (2): 191–200. doi:10.3109/02713683.2014.968935
  25. *Lou F.-L., Zhao Y., Fu J.-L., et al.* Epidemiology and clinical characteristics of patients with glaucoma: An analysis of hospital data between 2003 and 2012. *Indian J. Ophthalmol.* 2015; 63 (11): 825–31. doi:10.4103/0301-4738.171963
  26. *Lee J.W.Y., Wong B.K.T., Yick D.W.T., et al.* Primary acute angle closure: long-term clinical outcomes over a 10-year period in the Chinese population. *Int. Ophthalmol.* 2013; 34 (2): 165–9. doi:10.1007/s10792-013-9806-7
  27. *Pasquale L.R., Rosner B.A., Hankinson S.E., Kang J.H.* Attributes of female reproductive aging and their relation to primary open-angle glaucoma: a prospective study. *J. Glaucoma.* 2007; 16 (7): 598–605. doi:10.1097/jig.0b013e318064c82d
  28. *Kinouchi R., Ishiko S., Hanada K., et al.* A low meat diet increases the risk of open-angle glaucoma in women — the results of population-based, cross-sectional study in Japan. *PLoS One.* 2018; 13 (10): e0204955. doi:10.1371/journal.pone.0204955
  29. *Arnarsson A., Sasaki H., Jonasson F.* Twelve-year incidence of exfoliation syndrome in the Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol.* 2012; 91 (2): 157–62. doi:10.1111/j.1755-3768.2011.02334.x
  30. *Scheie H.G., Cameron J.D.* Pigment dispersion syndrome: a clinical study. *Br J Ophthalmol.* 1981; 65 (4): 264–9. doi:10.1136/bjo.65.4.264
  31. *Gillies W.E., Brooks A.M.* Clinical features at presentation of anterior segment pigment dispersion syndrome. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2001; 29 (3): 125–7. doi:10.1046/j.1442-9071.2001.00391.x

**Вклад авторов в работу:** С.А. Зубашева — сбор материала и написание статьи; И.Р. Газизова — значимое участие в разработке концепции и дизайна статьи, подготовка и написание статьи; А.В. Селезнев — подготовка и значимая переработка содержательной части; Ю.И. Рожко — научное консультирование; А.Ю. Брежнев — автор идеи, вклад в замысел исследования; А.В. Куроедов — автор идеи, финальная подготовка статьи к публикации.

**Author's contribution:** S.A. Zubasheva — collection of the literature data, writing the review; I.R. Gazizova — participation in the concept and design of the review, writing the article; A.V. Seleznev — preparation and editing of the review; Yu.I. Razhko — scientific supervision; A.Yu. Brezhnev — concept and design of the article; A.V. Kuroyedov — concept and final review editing.

Поступила: 16.06.2020. Переработана: 29.06.2020. Принята к печати: 03.07.2020

Originally received: 16.06.2020. Final revision: 29.06.2020. Accepted: 03.07.2020

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБУ «9-й Лечебно-диагностический центр» МО РФ, ул. Б. Пироговская, д. 15/18, стр. 1, Москва, 119021, Россия

Светлана Александровна Зубашева — врач-офтальмолог  
ФГУН «Институт мозга человека им. Н.Т. Бехтеревой» РАН, ул. Академика Павлова, д. 9, Санкт-Петербург, 197376, Россия

Ильмира Рифовна Газизова — д-р мед. наук, ученый секретарь, заведующая отделением офтальмологии

ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» Минздрава России, пр. Шереметьевский, д. 8, Иваново, 153012, Россия  
Алексей Владимирович Селезнев — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека», ул. Ильича, д. 290, г. Гомель, 246040, Беларусь

Юлия Ивановна Разжко — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, ул. Карла Маркса, д. 3, Курск, 305041, Россия

Андрей Юрьевич Брежнев — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии

<sup>1</sup> ФКУ «Центральный военный клинический госпиталь им. П.В. Мандрыка» Минобороны России, ул. Б. Оленья, д. 8а, Москва, 107014, Россия

<sup>2</sup> ФГАУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

Александр Владимирович Куроедов — д-р мед. наук, начальник отделения<sup>1</sup>, профессор кафедры<sup>2</sup>

Для контактов: Светлана Александровна Зубашева, szubasheva@yandex.ru

Treatment and Diagnostic Center No 9, Ministry of Defence, 15/18, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119021, Russia

Svetlana A. Zubasheva — ophthalmologist, <http://orcid.org/0000-0002-6859-8040>

Institute of the Human Brain, RAS, 12, Acad. Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia

Ilmira R. Gazizova — Dr. of Med. Sci., scientific secretary, head of ophthalmological department, <http://orcid.org/0000-0003-4611-9931>

Ivanovo State Medical Academy, 8, Sheremetyevsky Ave, Ivanovo, 153012, Russia

Alexey V. Seleznev — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology, <http://orcid.org/0000-0002-4583-6050>

Republican Scientific Center for Radiation Medicine and Human Ecology, 290, Ilyicha St., Gomel, 246040, Belarus

Yuliya I. Razhko — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology, <http://orcid.org/0000-0003-4290-9952>

Kursk State Medical University, 3, Karl Marx St., Kursk 305041, Russia

Andrey Yu. Brezhnev — Cand. of Med. Sci., assistant professor, chair of ophthalmology, <http://orcid.org/0000-0002-5597-983X>

<sup>1</sup> Mandryka Central Clinical Hospital, 8A, Bolshaya Olen'ya St., 107014, Moscow, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., 117997, Moscow, Russia

Alexander V. Kuroyedov — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmological department<sup>1</sup>, professor, chair of ophthalmology<sup>2</sup>, <http://orcid.org/0000-0001-9606-0566>

Contact information: Svetlana A. Zubasheva, szubasheva@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-124-130>



# Современные подходы к выявлению доклинических признаков диабетической ретинопатии с помощью ОКТ-ангиографии

А.Н. Стулова<sup>1</sup> ✉, Н.С. Семенова<sup>1</sup>, А.В. Железнякова<sup>2</sup>, В.С. Акопян<sup>1</sup>, Д.В. Липатов<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр-т., дом 27, корп. 1, Москва, 119991, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, 117036, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия

*Изобретение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА) позволило по-новому взглянуть на ранние стадии диабетической ретинопатии (ДР). Результаты последних исследований демонстрируют значимые изменения фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) — ее площади, индекса ациркулярности, соотношения осей и угла ФАЗ до возникновения офтальмоскопических проявлений. Большое количество работ посвящено оценке сосудистой плотности на уровне отдельных сосудистых сплетений, причем зачастую авторы используют разные методы обработки изображений, разные количественные и качественные параметры. Не менее важным признаком доклинической ДР является формирование неперфузируемых зон. ОКТА позволяет детектировать их на разных уровнях и вычислять их площадь. Изменение извитости ретинальных сосудов, описанное ранее при анализе изображений глазного дна, может быть зарегистрировано и количественно подсчитано на ОКТА-сканах. Кроме того, в отдельных исследованиях у пациентов без офтальмоскопических признаков ДР выявляются микроаневризмы. В обзоре представлен анализ современных подходов к оценке ранних ангиографических изменений сетчатки, а также дана оценка перспектив использования ОКТА для совершенствования диагностических алгоритмов ДР.*

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия; ОКТ-ангиография; фовеальная аваскулярная зона; индекс ациркулярности; сосудистая плотность

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах; работа выполнена в рамках НИР Медицинского научно-образовательного центра МГУ имени М.В. Ломоносова

**Для цитирования:** Стулова А.Н., Семенова Н.С., Железнякова А.В., Акопян В.С., Липатов Д.В. Современные подходы к выявлению доклинических признаков диабетической ретинопатии с помощью ОКТ-ангиографии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 124-30. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-124-130>

## OCT angiography in detecting preclinical diabetic retinopathy

Anna N. Stulova<sup>1</sup> ✉, Nataliya S. Semenova<sup>1</sup>, Anna V. Zheleznyakova<sup>2</sup>, Vladimir S. Akopyan<sup>1</sup>, Dmitry V. Lipatov<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Lomonosov Moscow State University, 27/1 Lomonosov Ave., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Endocrinology Research Center, 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia

<sup>3</sup> Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia

[anna\\_stulova@mail.ru](mailto:anna_stulova@mail.ru)

*The invention of OCT angiography (OCTA) was a milestone in studying the early stages of diabetic retinopathy (DR). The latest findings show significant changes in foveal avascular zone (FAZ) parameters (FAZ area, FAZ perimeter, acirculatory index, axis ratio, FAZ angle) in diabetes mellitus patients with no ophthalmoscopic signs of DR. Many studies evaluate vessel density in superficial and deep plexuses in these patients using different methods of image processing and different qualitative and quantitative parameters. Nonperfusion areas (NA) are very*

important findings at the preclinical stage of DR, which can be detected in superficial and deep layers. With OCT-A it is possible not only to reveal them but also to calculate their area. Vascular tortuosity (VT) was described earlier using fundus photography. Nowadays VT can be assessed at the microcirculation level in OCT-A scans. Microaneurysms are the earliest clinical sign of DR. They can be missed in fundus photos, but easily detected with OCT-A. The aim of the current review is to analyze the latest OCT-A findings at the preclinical stage of DR and to discuss the future diagnostic value of OCT-A in DR.

**Keywords:** diabetic retinopathy; optical coherence tomography angiography; foveal avascular zone; vessel density

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

**Financial disclosure:** No author has a financial or property interest in any material or method mentioned. The work has been done as part of the research program of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University

**For citation:** Stulova A.N., Semenova N.S., Zheleznyakova A.V., Akopyan V.S., Lipatov D.V. OCT angiography in detecting preclinical diabetic retinopathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 124-30 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-124-130>

В 1975 г. венский офтальмолог Н. Freyler описал изменения ретинального кровотока на флюоресцеиновой ангиограмме у пациентов с сахарным диабетом (СД) без офтальмоскопических признаков диабетической ретинопатии (ДР) и ввел понятие «доклиническая ДР» [цит. по 1]. Впоследствии термин использовался для обозначения ранних функциональных нарушений, выявляемых с помощью электроретинографии и периметрии [2], а позже — структурных, регистрируемых на ОКТ [3]. Изобретение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии

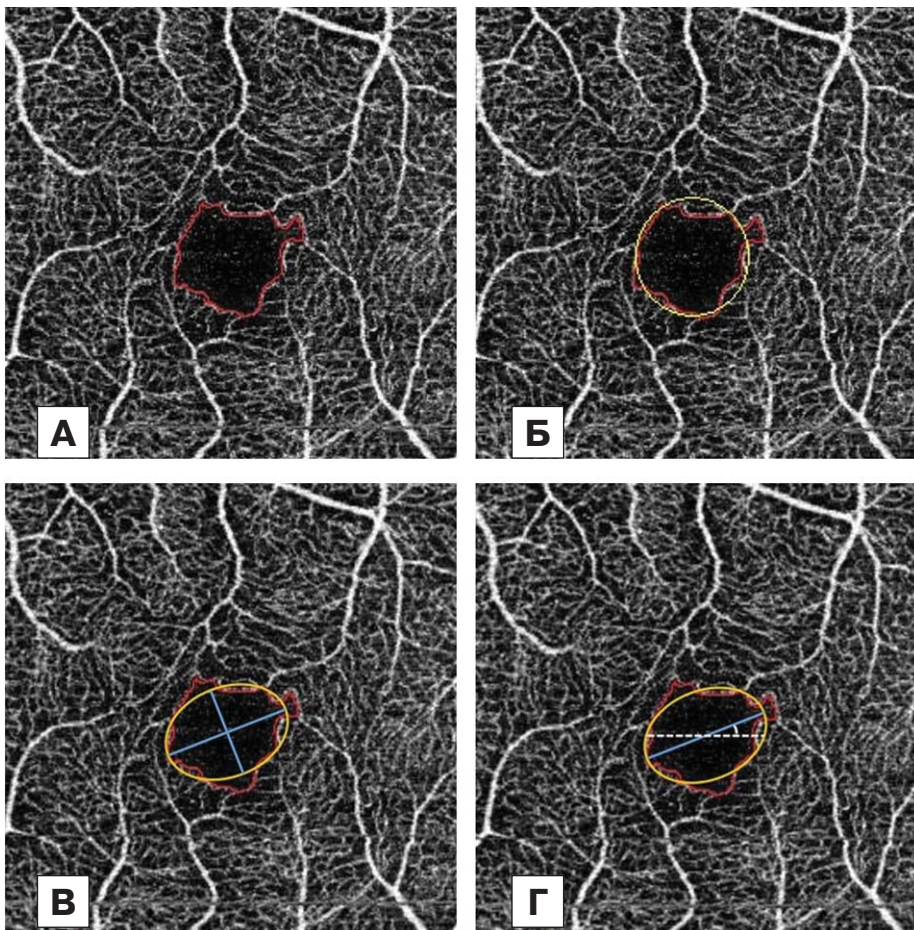
(ОКТА) стало технологическим прорывом в офтальмологии, позволившим по-новому взглянуть на сосудистые заболевания сетчатки.

Высокая скорость сканирования современных томографов обуславливает их способность детектировать движения эритроцитов в кровеносном русле и генерировать трехмерные ОКТ-ангиограммы, формируя более детальное представление об интравитреальном и хориоидальном кровотоке. В 2017 г. J. Campbell и соавт. [4] пересмотрели классификацию сосудистых сплетений и предложили новую номенклатуру, основанную на анализе ОКТ-ангиограмм.

Накопление данных об анатомии микроциркуляторного русла дало толчок к изучению капиллярных особенностей доклинической ретинопатии. Результаты последних исследований демонстрируют значимые изменения фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) и сосудистой плотности (СП) до возникновения офтальмоскопических проявлений, однако большинство авторов используют разные методы обработки изображений, разные количественные и качественные параметры. В представленном обзоре мы проводим анализ современных подходов к выявлению ранних ангиографических изменений и оцениваем перспективы ОКТА в совершенствовании алгоритмов диагностики ДР.

**Количественная оценка параметров ФАЗ.** Впервые оценка диаметра ФАЗ с помощью флюоресцеиновых ангиограмм была описана L. Laatikainen и J. Lainkari в 1977 г., но в клинической практике количественная оценка ФАЗ не нашла широкого применения [5]. С появлением ОКТА возникла новая волна исследований, посвященных анализу параметров ФАЗ. В настоящее время программное обеспечение большинства оптических когерентных томографов последнего поколения позволяет автоматически проводить расчет многих характеристик [6].

**Площадь и периметр ФАЗ.** Ввиду относительной простоты измерения площадь и периметр ФАЗ (рис. 1, А) являются наиболее часто оцениваемыми



**Рис. 1.** Схематическое изображение количественных параметров фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ). А — площадь ФАЗ, Б — индекс ациркулярности, В — соотношение осей, Г — угол ФАЗ (на основе R. Linderman и соавт. [19])

**Fig. 1.** Schematic presentation of quantitative parameters of foveal avascular zone (FAZ). А — FAZ area, Б — acircularity index, В — axis ratio, Г — FAZ angle. Based on the figures of R. Linderman et al. [19]

параметрами у пациентов с ДР [7–10]. Т. De Carlo и соавт. [11] первыми продемонстрировали значимое увеличение площади ФАЗ на доклинической стадии ретинопатии, однако в последующих исследованиях были получены противоречивые результаты. Сравнимая площадь ФАЗ у пациентов с СД I типа без видимой ДР и здоровых добровольцев, Н. Оное и соавт. [12] обнаружили значимые различия в отличие от J. Gołębiewska и соавт. [13].

Несогласованность результатов может быть частично связана с выбором разного сосудистого уровня для измерения ФАЗ. Так, М. Niestrata-Ortiz и соавт. [14] зарегистрировали большую разницу площади ФАЗ в глубоком сплетении и гораздо менее выраженные изменения в поверхностном у пациентов с доклинической ДР по сравнению с контрольной группой. Тем не менее многие авторы не согласны с тактикой оценки ФАЗ на разных уровнях. По мнению В. Duras и соавт. [15], ФАЗ — единая анатомическая единица вследствие наличия анастомозов между сплетениями в области фовеа и разделение ее на отдельные слои необоснованно.

На точность вычисления площади ФАЗ влияет также аксиальная длина (АД), поскольку истинный размер получаемого изображения зависит от общей увеличительной способности камеры и глаза. F. Tang и соавт. [16] обнаружили отрицательную корреляцию АД и размера ФАЗ, что может быть связано с увеличением расстояния от камеры до сетчатки. Напротив, D. Cheng и соавт. [17] описывают увеличение площади ФАЗ у пациентов с миопией высокой степени и объясняют это растяжением макулярной зоны вследствие элонгации глазного яблока. На данный момент программное обеспечение томографов не позволяет автоматически внести поправку на АД, но сканы могут быть скорректированы вручную с помощью специальных математических алгоритмов (например, в программе MATLAB) [18]. Высокая вариабельность значений площади ФАЗ, в том числе и среди здорового населения, и ее зависимость от других факторов способствовали поиску других количественных параметров [19].

**Индекс циркулярности (ИА) ФАЗ.** ИА был впервые предложен J. Tam и соавт. в 2011 г. [20]. Он отражает отклонение формы ФАЗ от идеального круга и рассчитывается как отношение периметра ФАЗ к периметру круга соответствующей площади (рис. 1, Б). При идеальной циркулярности ФАЗ индекс близок к 1. Чем больше отклонения формы ФАЗ, тем выше значения ИА. В литературе встречается и обратный показатель — индекс циркулярности [21]. Изменения формы ФАЗ описаны как один из самых ранних признаков ДР. Патологические механизмы ациркулярности ФАЗ могут быть связаны с окклюзией мелких капилляров и их ремоделированием [22].

В. Krawitz и соавт. [23] ввели дополнительные параметры, характеризующие форму ФАЗ: соотношение осей ФАЗ и угол ФАЗ (рис. 1, В, Г). Соотношение осей рассчитывается как отношение наибольшей к наименьшей оси соответствующего эллипса (в норме стремится к 1), а угол ФАЗ представляет собой угол между наиболее длинной осью ФАЗ и горизонтальным меридианом. При сравнении описанных параметров у пациентов с доклинической ДР и в контрольной группе были выявлены значимые изменения. Однако авторы отдают предпочтение ИА как более чувствительному показателю [23].

**Количественная оценка капиллярных изменений.** В литературе описано множество подходов к количественной оценке плотности капилляров [24–27]. В программном обеспечении современных томографов есть функция вычисления СП. Исследования продемонстрировали высокую воспроизводимость автоматической оценки СП на одном и

том же приборе, однако сравнение результатов томографов разных производителей затруднительно [28].

Вычисление количественных показателей микроциркуляции вручную обладает рядом преимуществ. Во-первых, есть возможность использовать разные методы обработки изображений (бинаризация, скелетизация) и анализировать широкий спектр параметров. Во-вторых, исследователь может оценить кровоток на разном расстоянии от фовеа (в отличие от стандартных алгоритмов, предлагаемых томографами: сетка ETDRS, кольцо в 300 мкм) [29]. Наконец, программы для постпроцессинга изображений (ImageJ, MATLAB) позволяют в некоторой степени стандартизировать снимки, полученные на разных приборах, что особенно важно при проведении многоцентровых исследований.

В работах по оценке ранних микроциркуляторных признаков ДР наиболее часто оцениваются следующие параметры: сосудистая плотность (vessel/perfusion/flow density), плотность длины сосудов (vessel length density), индекс диаметра сосудов (vessel diameter index), фрактальная размерность (fractal dimension).

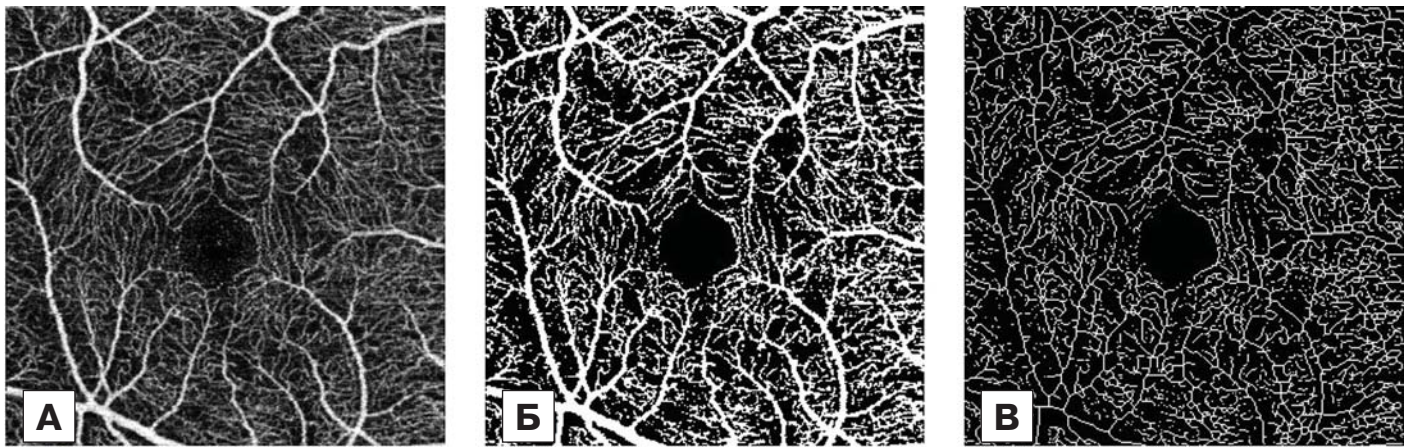
**Сосудистая плотность (СП).** СП представляет собой отношение количества пикселей, составляющих сосудистую сеть, к общему количеству пикселей изображения (или его части). Для вычисления этого параметра необходимо перевести исходное ОКТА-изображение в двухцветную бинарную форму (рис. 2, А, Б). Несмотря на кажущуюся простоту этого преобразования, оно требует большой точности и предварительного подбора порога — значения, с которым сравнивается яркость каждого пикселя [30]. Ошибка на этом этапе может привести к утрате важных деталей (ветвей сосудов, мелких капилляров) или, напротив, к появлению ложных объектов.

В последние годы было опубликовано несколько исследований, демонстрирующих значимое снижение СП у пациентов с СД I и II типа без видимых офтальмоскопических проявлений. СП в зоне 300 мкм от границы ФАЗ (СП-300) была предложена М. Inanc и соавт. [22] в качестве одного из наиболее чувствительных параметров для оценки ранних васкулярных изменений на доклинической стадии ДР. Большинство авторов указывают на более выраженные изменения СП в глубоком сплетении [31]. Однако в ряде работ продемонстрированы нарушения и в поверхностном сосудистом сплетении [32]. По результатам М. Durbin и соавт. [33], снижение СП в поверхностном сплетении коррелировало со снижением остроты зрения по мере прогрессирования ДР.

Р. Forte и соавт. [34], используя swept-source-томограф, выявили значимое изменение плотности хориокапилляров у пациентов с доклинической ДР. Нарушения плотности хориокапилляров зарегистрированы в 45,9% глаз в группе СД. Диабетическая дегенерация хориокапилляров была описана ранее в исследованиях post-mortem. Результаты исследования R. Forte и соавт. предполагают повреждение хориокапилляров до появления клинических признаков ДР. Аналогичные изменения хориоидеи у пациентов с СД описаны W. Choi и соавт. [35].

**Параметры, оцениваемые с помощью скелетизации.** Бинарная ОКТА-ангиограмма может быть подвергнута дополнительной обработке (рис. 2, В). Функция скелетизации трансформирует изображение таким образом, чтобы толщина рисунка сосудистой сети в любой точке составляла 1 пиксель. Такая видоизмененная ангиограмма используется для анализа дополнительных параметров — плотности длины сосудов, индекса диаметра сосудов.

Плотность длины сосудов (в отдельных работах обозначена как «скелетизированная плотность» — skeleton density) рассчитывается как отношение числа пикселей сосудистого



**Рис. 2.** Примеры обработки ОКТ-А сканов. А — исходное изображение, Б — результат бинаризации, В — скелетизированное изображение  
**Fig. 2.** Examples of OCT-A scans processing. A — the original image, Б — the result of binarization, В — the skeletonized image

рисунка к общему количеству пикселей скелетизированного изображения. Таким образом, устраняется влияние диаметра сосудов на оценку васкулярной плотности и крупные сосуды вносят меньший вклад в результат измерения.

Для оценки среднего диаметра капилляров исследуемой области используется индекс диаметра сосудов (ИДС), представляющий собой соотношение числа пикселей васкулярной сети бинарного изображения к соответствующему числу пикселей скелетизированного. Увеличение индекса — признак расширения капилляров сетчатки. По результатам F. Tang и соавт. [36], ИДС коррелировал со стадией ДР и уровнем гликированного гемоглобина. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе вазодилатации, вероятно, связаны с локальной гипоксией и нарушением ауторегуляции сосудов [36].

**Фрактальная размерность (ФР).** Понятие «фрактальная размерность» используется в офтальмологии для характеристики степени сложности ветвления ретинальных сосудов. Первые исследования по применению ФР были связаны с анализом сосудистого рисунка на фундус-снимках глазного дна. Сейчас этот параметр все чаще применяется при изучении ОКТ-ангиограмм [37, 38]. Установлено, что ФР может быть ранним маркером ДР — ее величина была значимо ниже в поверхностных и глубоких сосудистых сплетениях у пациентов с СД, чем в контрольной группе, и коррелировала со стадией ДР [39].

**Анализ неперфузируемых зон.** Формирование аваскулярных зон — одно из звеньев патофизиологической цепи ДР, и флюоресцеиновая ангиография (ФА) остается ведущим инструментальным методом в выявлении ишемических изменений. Однако с появлением ОКТА стало возможным детектировать мельчайшие зоны нарушения перфузии, не доступные визуализации с помощью ФА [40].

Авторы первых работ, посвященных оценке неперфузируемых зон (НЗ) на ОКТ-ангиограммах пациентов с доклинической ДР, не использовали количественный анализ, отмечали только наличие или отсутствие аваскулярных областей [11, 41]. Их результаты демонстрируют значимую разницу между группой СД и контрольной группой. В дальнейшем T. Hwang и соавт. [42] предложили автоматизированный алгоритм для подсчета площади НЗ. По данным этого исследования, наиболее высокая чувствительность была зарегистрирована для площади НЗ в поверхностном сплетении и общей площади НЗ во всех сплетениях. В целом на ранних стадиях ДР эти параметры оказались более чувствитель-

ными, чем СП, вычисляемая программным обеспечением томографа [42].

Альтернативный способ анализа НЗ заключается в оценке межкапиллярных пространств (МП — intercapillary areas). J. Schottenhamml и соавт. [43] первыми предложили алгоритм подсчета площади МП и вычисления средней площади наиболее крупных из них. В дальнейшем P. Lauerhmann и соавт. [44] усовершенствовали описанный метод, внося поправку на расстояние МП от границы сосуда — истинные границы МП рассчитывали с учетом определенной дистанции от сосудистой стенки. В. Krawitz и соавт. [45], оценивая различия между группами доклинической ДР и контроля, использовали другой подход: площадь каждого МП сравнивали с нормативной базой и классифицировали МП как НЗ при обнаружении разницы в два и более стандартных отклонения. Согласно их результатам, значимых различий между исследуемыми группами не обнаружено [45].

**Сосудистая извитость (СИ).** Изменение извитости ретинальных сосудов было описано как одно из ранних проявлений ДР при анализе изображений глазного дна. M. Sasongko и соавт. предложили автоматизированный алгоритм оценки СИ и продемонстрировали ее значимое повышение на ранних стадиях ДР [46, 47]. ОКТА дала возможность изучить СИ на уровне мелких капилляров. В работе T. De Carlo и соавт. [11] признаки усиленной СИ были выявлены в 21% глаз с доклинической ДР. Напротив, в исследовании A. Carnevali и соавт. [48] у пациентов с СД I типа без офтальмоскопических проявлений ДР признаки усиленной капиллярной извитости не были обнаружены. Это согласуется с более поздними работами, использующими методы автоматизированного количественного анализа, в которых СИ рассчитывается как отношение длины сосудистых ветвей к длине соответствующих прямых линий, соединяющих точки ветвления [49, 50]. H. Lee и соавт. [50] описывают значимые изменения СИ, начиная с начальной непролиферативной ДР (НПДР), и связывают их с нарушением ауторегуляции сосудистой стенки, а также с активизацией процессов адаптации к нарушениям перфузии.

**Наличие микроаневризм (МА).** МА представляют собой первый клинический симптом, выявляемый с помощью осмотра и фоторегистрации глазного дна. I. Thompson и соавт. [51] продемонстрировали, что ОКТА обладает большей чувствительностью в детектировании МА, чем офтальмоскопия. Согласно данным этого исследования, в ходе изучения ОКТ-ангиограмм МА были зарегистрированы у 40% паци-

ентов с СД без видимых офтальмоскопических проявлений. Ранее D. Сао и соавт. [41] описали наличие МА в 11,3% глаз у пациентов с СД II типа на доклинической стадии ДР.

С помощью ОКТА можно оценить уровень локализации МА. По данным A. Ishibazawa и соавт. [40], большая часть МА у пациентов с СД обнаружена на уровне глубокого сосудистого сплетения, что согласуется с результатами гистологических исследований. При сравнении возможностей ОКТА и ФА в выявлении МА установлено, что ОКТА уступает ФА: относительно ФА ее чувствительность составила 85%, а специфичность — 75%. Это, вероятно, объясняется тем, что технические особенности ОКТА не позволяют регистрировать очень медленный кровоток, характерный для отдельных МА [52].

**Ограничения ОКТА.** Несмотря на открывающиеся перспективы, метод ОКТА в настоящее время имеет ряд ограничений. Движения глаз и моргание во время съемки могут приводить к выпадению сканов и образованию зубчатых дефектов на ОКТ-картах. Однако высокая скорость томографов последнего поколения и внедрение систем eye-tracking позволили снизить частоту подобных артефактов. Качество визуализации глубоких слоев может быть снижено из-за отражения вышележащих структур. Подобные проекционные артефакты устраняются благодаря внедрению специальных алгоритмов постпроцессинга изображений.

Снижение прозрачности сред глаза (вследствие рубцовых изменений роговицы, выраженного помутнения хрусталика или стекловидного тела) препятствует получению качественных сканов, а отдельные параметры глаза (аксиальная длина, общая толщина сетчатки) влияют на значения ОКТА-показателей. Кроме того, диаметр сосудов сетчатки и СП зависят от ряда системных факторов — возраста, уровня артериального давления, сердечного цикла, индекса массы тела [53, 54].

Правильная сегментация слоев сетчатки и сосудистых сплетений — ключевой момент в анализе ОКТ-ангиограмм. Ошибки сегментации могут быть исправлены вручную, однако это длительный и кропотливый процесс. Он требует большого опыта оператора, который обретается преимущественно в исследовательской работе. Описанная проблема более актуальна при сканировании пациентов со значительными изменениями макулярного профиля (например, вследствие отека или тракционного синдрома). Автоматическая сегментация слоев сетчатки у пациентов с доклинической ДР обычно не вызывает трудностей. Более того, томографы последнего поколения позволяют выделять сосудистые слои в соответствии с классификацией J. Campbell и соавт. [4], что способствует стандартизации измерений.

Главным вопросом при проведении многоцентровых исследований остается корректность сравнения данных, полученных на приборах разных производителей. У разных моделей томографов различаются протоколы и области сканирования, алгоритмы шумоподавления и усреднения сканов, что влияет на конечный результат измерений [55]. На данный момент большинство исследователей склоняются к неправомерности сравнения результатов разных приборов [56]. Использование программ для обработки ОКТ-сканов вручную (ImageJ, MATLAB) может в некоторой степени компенсировать различия, однако необходимы крупные исследования для оценки точности подобных подходов.

## ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время золотым стандартом диагностики ДР остается офтальмоскопия с мидриазом и 7-польная фоторегистрация глазного дна. Для оценки ретинального

кровотока может использоваться ФА, обладающая высокой чувствительностью в выявлении ишемических зон, МА и фокусов неоваскуляризации. Однако проведение ФА имеет ряд ограничений: это риск развития побочных эффектов при внутривенном введении красителя, длительность и высокая стоимость исследования. Кроме того, ФА не позволяет визуализировать разные уровни ретинального кровотока.

ОКТА открыла перед исследователями новые возможности для неинвазивного изучения микроциркуляторных нарушений в сетчатке. Публикации последних лет демонстрируют значимые изменения капиллярного кровотока в макуле еще до возникновения первых офтальмоскопических проявлений ДР [57]. Однако результаты разных исследований противоречивы — нет четкого понимания, какие из описанных количественных и качественных параметров представляют наибольшую диагностическую ценность и могут быть внедрены в повседневную клиническую практику.

Ациркулярность ФАЗ, по-видимому, является более чувствительным параметром, чем непосредственная оценка ее размеров. Сравнение площади ФАЗ корректно для одного и того же пациента на одном приборе в рамках динамического наблюдения. Значимые изменения СП описаны во многих работах, но требуют дальнейшего изучения для определения прогностически значимых параметров.

В настоящее время в офтальмологическом сообществе отсутствует единая ОКТА-номенклатура, что, несомненно, затрудняет интерпретацию результатов разных исследований. Накопление стандартизированных данных о ранних васкулярных изменениях при ДР позволит разработать новые классификации для стратификации групп риска, а выявление новых, клинически значимых маркеров может способствовать совершенствованию протоколов лечения.

Сокращение времени исследования и интерпретации изображений может быть достигнуто с помощью методов машинного обучения. Показано, что ОКТ-ангиограммы легко подвергаются постпроцессингу, количественному и качественному анализу. Интеграция ОКТА и технологий искусственного интеллекта в будущем может радикально изменить существующие подходы к диагностике ДР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понятие «доклиническая ДР», широко используемое зарубежными специалистами-исследователями, приобрело новое звучание с появлением ОКТА. Полученные на сегодня сведения указывают на наличие подгруппы пациентов со значимыми изменениями капиллярного кровотока в отсутствие офтальмоскопических проявлений. Вероятно, было бы оправданным использование этого термина и в отечественных работах. Накопление новых данных и выявление прогностически значимых ОКТА-параметров может способствовать совершенствованию существующих диагностических алгоритмов диагностики и лечения ДР.

### *Литература/References*

1. Ivanisević M., Stanić R. Importance of fluorescein angiography in the early detection and therapy of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica*. 1990; 201 (1): 9–13. doi: 10.1159/000310117
2. Lofefalo L., Verrotti A., Mastropasqua L., et al. Blue-on-yellow and achromatic perimetry in diabetic children without retinopathy. *Diabetes Care*. 1998; 21 (11): 2003–6. doi: 10.2337/diacare.21.11.2003
3. Vujosevic S., Midena E. Retinal layers changes in human preclinical and early clinical diabetic retinopathy support early retinal neuronal and Müller cells alterations. *J. Diabetes Res*. 2013; 2013: 905058. doi: 10.1155/2013/905058
4. Campbell J.P., Zhang M., Hwang T.S., et al. Detailed vascular anatomy of the human retina by projection-resolved optical coherence tomography angiography. *Sci. Rep*. 2017; 7: 42201. doi: 10.1038/srep42201



5. *Laatikainen L., Larinkari J.* Capillary-free area of the fovea with advancing age. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1977; 16 (12): 1154–7.
6. *Tey K.Y., Teo K., Tan A.C.S., et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy : a review of current applications. *Eye Vis.* 2019; 6: 37. doi: 10.1186/s40662-019-0160-3
7. *Freiberg F.J., Pfau M., Wons J., et al.* Optical coherence tomography angiography of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016; 254 (6): 1051–8. doi: 10.1007/s00417-015-3148-2
8. *Furino C., Montrone G., Cicinelli M.V., et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetic patients without diabetic retinopathy. *Eur. J. Ophthalmol.* 2020; 30 (6): 1418–23. doi: 10.1177/1120672119895701
9. *Lynch G., Romo J.S.A., Linderman R., et al.* Within-subject assessment of foveal avascular zone enlargement in different stages of diabetic retinopathy using en face OCT reflectance and OCT angiography. *Biomed. Opt. Express.* 2018; 9(12): 5982–96. doi: 10.1364/BOE.9.005982
10. *Liu L., Gao J., Bao W., et al.* Analysis of foveal microvascular abnormalities in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography with projection artifact removal. *J. Ophthalmol.* 2018; Sep. 18: 3926745. doi: 10.1155/2018/3926745
11. *De Carlo T.E., Chin A.T., Bonini Filho M.A., et al.* Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2015; 35(11): 2364–70. doi: 10.1097/IAE.0000000000000882
12. *Onoe H., Kitagawa Y., Shimada H., et al.* Foveal avascular zone area analysis in juvenile -onset type 1 diabetes using optical coherence tomography angiography. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2020; 64 (3): 271–7. doi: 10.1007/s10384-020-00726-3
13. *Golebiewska J., Olechowski A., Wysłocka-Mincewicz M., et al.* Optical coherence tomography angiography vessel density in children with type 1 diabetes. *PLoS One.* 2017; 12 (10): 1–11. doi: 10.1371/journal.pone.0186479
14. *Niestrata-Ortiz M., Fichna P., Stankiewicz W., Stopa M.* Enlargement of the foveal avascular zone detected by optical coherence tomography angiography in diabetic children without diabetic retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2019; 257 (4): 689–97. doi: 10.1007/s00417-019-04264-8
15. *Dupas B., Minvielle W., Bonnin S., et al.* Association between vessel density and visual acuity in patients with diabetic retinopathy and poorly controlled type 1 diabetes. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (7): 721–8. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.1319
16. *Tang F.Y., Chan E.O., Sun Z., et al.* Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye Vis.* 2020; 7: 1–11. doi: 10.1186/s40662-019-0173-y
17. *Cheng D., Chen Q., Wu Y., et al.* Deep perifoveal vessel density as an indicator of capillary loss in high myopia. *Eye (Lond).* 2019; 33 (12): 1961–8. doi: 10.1038/s41433-019-0573-1
18. *Sampson D.M., Gong P., An D., et al.* Axial length variation impacts on superficial retinal vessel density and foveal avascular zone area measurements using optical coherence tomography angiography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (7): 3065–72. doi: 10.1167/iovs.17-21551
19. *Linderman R.E., Muthiah M.N., Omoba S.B., et al.* Variability of foveal avascular zone metrics derived from optical coherence tomography angiography images. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2018; 7 (5): 11–7. doi: 10.1167/tvst.7.5.20
20. *Tam J., Dhamdhare K.P., Tiruveedhula P., et al.* Disruption of the retinal parafoveal capillary network in type 2 diabetes before the onset of diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (12): 9257–66. doi: 10.1167/iovs.11-8481
21. *Vujosevic S., Toma C., Villani E., et al.* Early detection of microvascular changes in patients with diabetes mellitus without and with diabetic retinopathy: comparison between different swept-source OCT-A instruments. *J. Diabetes Res.* 2019Jun; 12: 2547216. doi: 10.1155/2019/2547216
22. *Inanc M., Tekin K., Kiziloprak H., et al.* Changes in retinal microcirculation precede the clinical onset of diabetic retinopathy in children with type 1 diabetes mellitus. *Am. J. Ophthalmol.* 2019; 207: 37–44. doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.011
23. *Krawitz B.D., Mo S., Geyman L.S., et al.* Acircularity index and axis ratio of the foveal avascular zone in diabetic eyes and healthy controls measured by optical coherence tomography. *Vis. Res.* 2017; 139: 177–86. doi: 10.1016/j.isres.2016.09.019
24. *Alibhai A.Y., Moul E.M., Shahzad R., et al.* Quantifying microvascular changes using OCT angiography in diabetic eyes without clinical evidence of retinopathy. *Ophthalmol. Retina.* 2018; 2 (5): 418–27. doi: 10.1016/j.oret.2017.09.011
25. *Sun Z., Tang F., Wong R., et al.* OCT Angiography metrics predict progression of diabetic retinopathy and development of diabetic macular edema: a prospective study. *Ophthalmology.* 2019; 126 (12): 1675–84. doi:10.1016/j.ophtha.2019.06.016
26. *Samara W.A., Shahlaee A., Adam M.K., et al.* Quantification of diabetic macular ischemia using optical coherence tomography angiography and its relationship with visual acuity. *Ophthalmology.* 2016; 124 (2): 235–44. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.10.008
27. *Lavia C., Couturier A., Erginay A., et al.* Reduced vessel density in the superficial and deep plexuses in diabetic retinopathy is associated with structural changes in corresponding retinal layers. *PLoS One.* 2019; 14 (7): 1–15. doi: 10.1371/journal.pone.0219164
28. *Buffolino N.J., Vu A.F., Amin A., et al.* Factors affecting repeatability of foveal avascular zone measurement using optical coherence tomography angiography in pathologic eyes. *Clin. Ophthalmol.* 2020; 14: 1025–33. doi: 10.2147/OPHT.S247172
29. *Rosen R.B., Romo J.S.A., Krawitz B.D., et al.* Earliest evidence of preclinical diabetic retinopathy revealed using optical coherence tomography angiography perfused capillary sensity. *Am. J. Ophthalmol.* 2019; 203: 103–15. doi:10.1016/j.ajo.2019.01.012
30. *Terheyden J.H., Wintergerst M.W.M., Falahat P., et al.* Automated thresholding algorithms outperform manual thresholding in macular optical coherence tomography angiography image analysis. *PLoS One.* 2020; 15 (3): 1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0230260
31. *Simonett J.M., Scarinci F., Picconi F., et al.* Early microvascular retinal changes in optical coherence tomography angiography in patients with type 1 diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol.* 2017; 95 (8): 751–5. doi: 10.1111/aos.13404
32. *Yang J.Y., Wang Q., Yan Y.N., et al.* Microvascular retinal changes in pre-clinical diabetic retinopathy as detected by optical coherence tomographic angiography. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020; 258 (3): 513–20. doi: 10.1007/s00417-019-04590-x
33. *Durbin M.K., An L., Shemonski N.D., et al.* Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017; 135 (4): 370–6. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0080
34. *Forté R., Haulani H., Jürgens I.* Quantative and qualitative analysis of the three capillary plexuses and choriocapillaris in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus without clinical signs of diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Retina.* 2020; 40 (2): 333–44. doi: 10.1097/IAE.0000000000002376
35. *Choi W., Waheed N.K., Moul E.M., et al.* Ultrahigh speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without diabetic retinopathy. *Retina.* 2017; 37 (1): 11–21. doi: 10.1097/IAE.0000000000001250
36. *Tang F.Y., Ng D.S., Lam A., et al.* Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Sci. Rep.* 2017; 7 (1): 2575. doi: 10.1038/s41598-017-02767-0
37. *Bhardwaj S., Tsui E., Zahid S., et al.* Value of fractal analysis of optical coherence tomography angiography in various stages of diabetic retinopathy. *Retina.* 2018; 38 (9): 1816–23. doi: 10.1097/IAE.0000000000001774
38. *Huang F., Dasthozorg B., Zhang J., et al.* Reliability of using retinal vascular fractal dimension as a biomarker in the diabetic retinopathy detection. *J. Ophthalmol.* 2016; 2016: 6259047. doi: 10.1155/2016/6259047
39. *Kim A.Y., Chu Z., Shahidzadeh A., et al.* Quantifying microvascular density and morphology in diabetic retinopathy using spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2016; 57 (9): 362–70. doi: 10.1167/iovs.15-18904
40. *Ishibazawa A., Nagaoka T., Takahashi A., et al.* Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 160 (1): 35–44. doi: 10.1016/j.ajo.2015.04.021
41. *Cao D., Yang D., Huang Z., et al.* Optical coherence tomography angiography discerns preclinical diabetic retinopathy in eyes of patients with type 2 diabetes without clinical diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2018; 55 (5): 469–77. doi: 10.1007/s00592-018-1115-1
42. *Hwang T.S., Hagag A., Wang J., et al.* Automated quantification of nonperfusion areas in 3 vascular plexuses with optical coherence tomography angiography in eyes of patients with diabetes. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136 (8): 929–36. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2257
43. *Schottenhamml J., Moul E.M., Ploner S., et al.* An automatic, intercapillary area-based algorithm for quantifying diabetes related capillary dropout using OCT angiography. *Retina.* 2016; 36: 93–101. doi: 10.1097/IAE.0000000000001288
44. *Laueremann P., van Oterendorp C., Storch M.W., et al.* Distance-Thresholded intercapillary area analysis versus vessel-based approaches to quantify retinal ischemia in OCTA. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2019; 8 (4): 1–13. doi: 10.1167/tvst.8.4.28
45. *Krawitz B.D., Phillips E., Bavier R.D., et al.* Parafoveal nonperfusion analysis in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Transl. Vis. Sci. Technol.* 2018; 7 (4): 1–16. doi: 10.1167/tvst.7.4.4
46. *Sasongko M.B., Wong T.Y., Nguyen T.T., et al.* Retinal vascular tortuosity in persons with diabetes and diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2011; 54 (9): 2409–16. doi: 10.1007/s00125-011-2200-y
47. *Sasongko M.B., Wong T.Y., Nguyen T.T., et al.* Retinal vessel tortuosity and its relation to traditional and novel vascular risk markers in persons with diabetes. *Curr. Eye Res.* 2016; 41 (4): 551–7. doi: 10.3109/02713683.2015.1034371
48. *Carnevali A., Sacconi R., Corbelli E., et al.* Optical coherence tomography angiography analysis of retinal vascular plexuses and choriocapillaris in patients

- with type 1 diabetes without diabetic retinopathy. *Acta Diabetol.* 2017; 54 (7): 695–702. doi: 10.1007/s00592-017-0996-8
49. *Zhu T.P., Li E.H., Li J.Y., et al.* Comparison of projection-resolved optical coherence tomography angiography-based metrics for the early detection of retinal microvascular impairments in diabetes mellitus. *Retina.* 2020; 40 (9): 1783–92. doi: 10.1097/IAE.0000000000002655
  50. *Lee H., Lee M., Chung H., Kim H.C.* Quantification of retinal vessel tortuosity in diabetic retinopathy in diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina.* 2019; 39 (2): 247–58. doi: 10.1097/IAE.0000000000001618
  51. *Thompson I.A., Durrani A.K., Patel S.* Optical coherence tomography angiography characteristics in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy. *Eye (Lond).* 2019; 33 (4): 648–52. doi: 10.1038/s41433-018-0286-x
  52. *Salz D.A., de Carlo T.E., Adhi M., et al.* Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134 (6): 644–50. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2016.0600
  53. *Tang F.Y., Chan E.O., Sun Z., et al.* Clinically relevant factors associated with quantitative optical coherence tomography angiography metrics in deep capillary plexus in patients with diabetes. *Eye Vis (Lond).* 2020; 7: 7. doi: 10.1186/s40662-019-0173-y
  54. *Brücher V.C., Storp J.J., Eter N., Alnawaiseh M.* Optical coherence tomography angiography-derived flow density: a review of the influencing factors. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2020; 258 (4): 701–10. doi: 10.1007/s00417-019-04553-2
  55. *Семенова Н.С., Акопян В.С.* Оптическая когерентная томография: от спектральной к swept source. Атлас избранных клинических случаев. Москва: Магистраль; 2019. [*Semenova N., Akopyan V.* Optical coherence tomography: from spectral to swept source. Atlas of selected clinical cases. Moscow: Magistral; 2019 (In Russian)].
  56. *Coscas G., Lupidi M., Coscas F., et al.* Optical coherence tomography angiography in healthy subjects and diabetic patients. *Ophthalmologica.* 2018; 239 (2–3): 61–73. doi: 10.1159/000485323
  57. *Нероев В.В., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А.* Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТ-ангиографии. Российский офтальмологический журнал. 2017; 10 (2): 40–5. [*Neroev V.V., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A.* An account of retinal microvascular changes in diabetes acquired by OCT-angiography. *Russian ophthalmological journal.* 2017; 10 (2): 40–5 (In Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45

**Вклад авторов в работу:** А.Н. Стулова — поиск и анализ данных литературы, написание текста; Н.С. Семенова, А.В. Железняка, В.С. Акопян, Д.В. Липатов — концепция и дизайн исследования, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

**Authors' contribution:** A.N. Stulova — data collection and analysis, writing the article, N.S. Semenova, A.V. Zheleznyakova, V.S. Akopyan, D.V. Lipatov — conception and design of the study, editing the article. All authors made significant contributions to the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication.

*Поступила: 16.05.2021. Переработана: 20.06.2021. Принята к печати: 22.06.2021*  
*Originally received: 16.05.2021. Final revision: 20.06.2021. Accepted: 22.06.2021*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

*ФГБОУВО «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», Ломоносовский пр, дом 27, корп. 1, Москва, 119991, Россия*  
**Анна Николаевна Стулова** — аспирант, ORCID: 0000-0002-5121-803X; eLibrary SPIN: 5744-6530

**Наталья Сергеевна Семенова** — канд. мед. наук, доцент кафедры офтальмологии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0002-7928-5410; eLibrary SPIN: 5767-4851

**Владимир Сергеевич Акопян** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой офтальмологии факультета фундаментальной медицины, ORCID: 0000-0003-0481-3642; eLibrary SPIN: 7185-9577

<sup>1</sup> *ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, Москва, 117036, Россия*

<sup>2</sup> *ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», ул. Миклухо-Маклая, д. 6, Москва, 117198, Россия*

**Анна Викторовна Железняка** — канд. мед. наук, старший научный сотрудник<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9524-0124; Scopus ID: 55939275900, eLibrary SPIN: 8102-1779, Researcher ID: J-3455-2017

**Дмитрий Валентинович Липатов** — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением диабетической ретинопатии и офтальмохирургии<sup>1</sup>, профессор кафедры офтальмологии<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2998-3392; eLibrary SPIN: 9601-3993

**Для контактов:** Анна Николаевна Стулова,  
anna\_stulova@mail.ru

*Lomonosov Moscow State University, 27/1 Lomonosov Ave., Moscow, 119991, Russia*

**Anna N. Stulova** — PhD Student, ORCID: 0000-0002-5121-803X; eLibrary SPIN: 5744-6530

**Nataliya S. Semenova** — Cand. of Med. Sci., associate professor, chair of ophthalmology, faculty of fundamental medicine, ORCID: 0000-0002-7928-5410; eLibrary SPIN: 5767-4851

**Vladimir S. Akopyan** — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of ophthalmology, faculty of fundamental medicine, ORCID: 0000-0003-0481-3642; eLibrary SPIN: 7185-9577

<sup>1</sup> *Endocrinology Research Center, 11 Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117036, Russia*

<sup>2</sup> *Peoples' Friendship University of Russia, 6, Miklukho-Maklaya St., Moscow, 117198, Russia*

**Anna V. Zheleznyakova** — Cand. of Med. Sci., senior research<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0002-9524-0124; Scopus ID: 55939275900, eLibrary SPIN: 8102-1779; ResearcherID: J-3455-2017

**Dmitry V. Lipatov** — Dr. of Med. Sci., professor, chair of the department of diabetic retinopathy and ophthalmosurgery<sup>1</sup>, professor, chair of ophthalmology<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-2998-3392; eLibrary SPIN: 9601-3993

**Contact information:** Anna N. Stulova,  
anna\_stulova@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-131-135>

# Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: зрительные функции до операции. Часть 4

С.Г. Торопыгин✉, С.В. Назарова✉, Х. Даварах, А.Н. Маслов

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

*В четвертой, заключительной части обзора (первую часть см. РОЖ 2020; 13 (2): 99–104, вторую часть см. РОЖ 2020; 13 (4): 105–110, третью часть см. РОЖ 2021; 14 (2): 103–109) рассматривается динамика остроты зрения при длительном присутствии эпимакулярных мембран (ЭММ), влияние предоперационной остроты зрения на прогноз зрительных функций после удаления ЭММ, а также вопрос определения показаний к хирургическому лечению ЭММ по остроте зрения.*

**Ключевые слова:** эпимакулярная мембрана; острота зрения; метаморфопсии; витреоретинальная хирургия

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Торопыгин С.Г., Назарова С.В., Даварах Х., Маслов А.Н. Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: зрительные функции до операции. Часть 4. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3):131–5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-131-135>

## Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: visual functions prior to surgery. Part 4

Sergei G. Toropygin✉, Stanislava V. Nazarova✉, Haijan Dawarah, Alexander N. Maslov

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia  
doctorop@mail.ru

*In the fourth, final part of the review (for the previous three parts, see ROJ 2020; 13 (2): 99–104, ROJ 2020; 13 (4): 105–110, and ROJ 2021; 14 (2): 103–109), we consider the changes in visual acuity under the lasting presence of epimacular membranes (EMM), the impact of presurgical visual acuity on the prognosis of visual functions after EMM removal, as well as indications for surgical treatment of EMM depending on visual acuity.*

**Keywords:** epimacular membrane; visual acuity; metamorphopsia; vitreoretinal surgery

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Toropygin S.G., Nazarova S.V., Dawarah H., Maslov A.N. Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: visual functions prior to surgery. Part 4. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (3): 131–5 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-131-135>

Снижение остроты зрения (ОЗ) и метаморфопсии являются основными жалобами, предъявляемыми пациентами с эпимакулярными мембранами (ЭММ). Как было показано выше, такие жалобы обусловлены тракционной деформацией сетчатки, макулярным отеком и повреждением фоторецепторов. При этом если роль макулярного отека в ухудшении зрительных функций при эпимакулярной пролиферации дискутируется [1, 2], то состояние фоторецепторов и внутренних слоев сетчатки имеет сильную корреляционную связь с качеством зрения [1–10]. В снижении ОЗ при ЭММ, возможно, также имеет некоторое значение блокирование мембраной светового потока, поступающего к макуле [11].

Именно снижение ОЗ и метаморфопсии являются показаниями к хирургическому лечению ЭММ. При этом существует прямая корреляционная зависимость между предоперационной и послеоперационной ОЗ [3, 5, 11, 12].

При односторонних ЭММ страдает и бинокулярное зрение [13]. Так, деформация макулы приводит к развитию макро- или микропсии на одном глазу и, как следствие, к анизейкории [14]. Если же возникает тракционная эктопия (т. е. смещение) макулы, пациент испытывает тягостное двоение [11].

*Динамика остроты зрения при длительном существовании эпимакулярных мембран.* Очевидно, что ОЗ при идиопатических ЭММ находится в обратной зависимости от длительности заболевания. Чем больше времени проходит с момента начала развития ЭММ, тем ниже острота зрения пораженного глаза. При этом ЭММ достаточно редко приводит к существенному угнетению зрительных функций. Так, в обсервационном исследовании G. Wise [15], где наблюдалось около 200 последовательных случаев идиопатических ЭММ, ОЗ = 0,1 и ниже была выявлена только у 2,2 % пациентов.

Тем не менее известны случаи, когда зрительные функции в динамике не только не ухудшаются, а наоборот, происходит улучшение и даже восстановление исходной ОЗ. В частности, описаны клинические наблюдения спонтанной отслойки ЭММ, в том числе идиопатического характера, от макулярной сетчатки. Обычно это объясняют тракционным воздействием заднего гиалоида на ЭММ при частичной задней отслойке стекловидного тела. При этом у пациентов исчезала тракционная деформация макулы, восстанавливалась ее нормальная анатомия, что приводило к повышению и ОЗ [16–18]. Однако случаи саморазрешения заболевания носят единичный (практически казуистический) характер и их следует рассматривать как исключение из общего правила.

Известно также, что прогрессирование ЭММ (а соответственно, и ухудшение ОЗ) происходит медленно, месяцами, годами [18–20]. Так, A. Rouvas и соавт. [20] наблюдали 58 пациентов с идиопатическими ЭММ каждые 6 мес в среднем в течение более 3 лет. При этом авторы не нашли статистически достоверной разницы в средней ОЗ и средней толщине центра фовеа в динамике между последовательными визитами пациентов. Авторы пришли к выводу, что идиопатическая ЭММ — медленно текущая патология и (при ее прогрессировании) показание к плановому хирургическому вмешательству.

*Динамика зрительных функций после удаления эпимакулярных мембран.* Задачей хирургии ЭММ является устранение тракционной деформации макулы, что преследует единственную цель — повышение качества зрительных функций. При этом главным достижением операции является повышение (или как минимум стабилизация) ОЗ. Кроме того, успешное удаление ЭММ приводит к устранению (или уменьшению) метаморфопсий, макро- или микропсий, а также бинокулярного двоения. Такое хирургическое вмеша-

тельство улучшает также качество цветоощущения, чтения, вождения автомобиля и выполнения пациентом своих профессиональных обязанностей [11, 21, 22].

В отличие от катарактальной и рефракционной хирургии, для которых характерно быстрое восстановление зрительных функций, после витрэктомии по поводу ЭММ повышение ОЗ происходит медленно, месяцами [11, 23–26]. О значительной длительности периода зрительной реабилитации целесообразно информировать пациента еще на стадии планирования оперативного вмешательства [11].

В целом в течение первого месяца после операции средняя ОЗ существенно не изменится или наблюдается ее незначительное повышение. Наибольшая прибавка ОЗ происходит к 3–6 мес, затем возможно медленное постепенное ее повышение вплоть до 12-го месяца после вмешательства [24–26]. Отсюда следует, что окончательный функциональный результат операции целесообразно оценивать не ранее чем через 12 мес после удаления ЭММ [24, 25].

Так, в сравнительно крупном (n = 52 глаза) ретроспективном исследовании J. Kim и соавт. [24] прослежены результаты удаления идиопатических ЭММ в течение более 4 лет. Перед вмешательством средняя ОЗ составляла 0,33. Через один месяц после операции у пациентов с артификацией<sup>1</sup> наблюдалась незначительная, в среднем до 0,44, прибавка ОЗ. Спустя 3 мес после хирургии средняя ОЗ увеличилась до 0,56, а через 6 мес — до 0,63. К концу первого года наблюдения произошла еще незначительная прибавка ОЗ. В более поздние сроки результаты хирургии артификационных глаз не оценивались отдельно; в смешанной же группе пациентов (с артификационными и факическими глазами) какой-либо статистически значимой динамики не наблюдалось.

В этом исследовании через год после операции улучшение ОЗ на 0,2 и более отмечалось у 69 % больных. В 21 % случаев ОЗ не изменилась (т. е. составила  $\pm 0,1$  от исходной), а у 10 % пациентов снизилась на две строки и более [24].

Эти данные [24] сопоставимы с результатами работ других авторов [10, 22, 26]. При этом улучшение финальной ОЗ на 0,2 и более колеблется в диапазоне от 42 % в исследовании J. Thompson [26] до 83 % случаев по наблюдениям J. Wong и соавт. [22]. ОЗ не изменяется ( $\pm 0,1$  от исходной) по разным данным в 13–53 % наблюдений. Снижение финальной ОЗ на 0,2 и более происходит в 1–10 % [10, 22, 26] и даже до 27 % случаев в исследовании P. Lee и соавт. [27]. В целом же современная хирургия ЭММ приводит к статистически значимому улучшению ОЗ по сравнению с исходной [5, 10, 22, 24, 26].

В крупном ретроспективном исследовании A. Govetto и соавт. [5], выполненном на 111 глазах, динамика ОЗ после удаления идиопатических ЭММ прослежена по стадиям эктопии внутренних слоев сетчатки. Здесь также прослеживалась вышеописанная закономерность: в каждую из стадий максимальной прибавка ОЗ была через 6 мес, затем зрение улучшалось, но более медленными темпами. Так, у пациентов со II стадией эктопии средняя предоперационная ОЗ 0,54 через месяц после хирургии поднималась до 0,6, через 6 мес — до 0,74 и через 12 мес — до 0,87. У больных с III стадией развития ЭММ перед операцией средняя ОЗ составляла 0,4, через месяц после удаления мембраны — 0,48, через 6 мес — 0,57 и через 12 мес — 0,67. В IV стадию развития эктопии результаты лечения, естественно, были самыми скромными. А именно перед хирургией — 0,27, через месяц — 0,39,

<sup>1</sup> В общей выборке пациентов (артификационные и факические глаза) в данном исследовании наблюдалась существенно меньшая прибавка ОЗ, что было связано с послеоперационным прогрессированием катаракты [24].

через 6 мес — 0,47 и через 12 мес — 0,49. При этом статистически значимые отличия по ОЗ были выявлены как по ее динамике в каждую из стадий, так и между стадиями.

В еще одном ретроспективном исследовании ( $n = 66$  глаз) К. Cho и соавт. [3] улучшение зрительных функций было более динамичным. Так, если до удаления идиопатической ЭММ средняя ОЗ составляла 0,44, то уже спустя месяц после операции — 0,62, 3 мес — 0,67 и 6 мес — 0,71. Выраженность метаморфоз (по трехбалльной системе — от 0 до 2) уменьшалась также быстро. Если до операции метаморфозы оценивались в среднем в 0,65, то уже через месяц после операции они уменьшились до 0,49, через 3 мес — до 0,42 и через 6 мес — до 0,38 балла. Таким образом, наибольшие прибавка ОЗ и уменьшение метаморфоз отмечены спустя месяц после хирургии ЭММ.

Следует отметить, что даже если удаление ЭММ не улучшает ОЗ, но уменьшает метаморфозы, то это приводит к высокой удовлетворенности пациента операцией [11, 21]. Так, в проспективном исследовании S. Ghazi-Nouri и соавт. [21], выполненном на 20 глазах, удаление ЭММ (без пилинга внутренней пограничной мембраны, ВПМ) не привело к значимому изменению финальной (через 4 мес) ОЗ. В то же время количественное уменьшение метаморфоз произошло в 70 %, полное исчезновение — в 20 % случаев. Метаморфозы авторы оценивали по количеству искаженных клеток на сетке Амслера. Если до операции среднее количество деформированных клеток составляло 132, то через 4 мес после удаления ЭММ — 70, что было статистически достоверным. Анкетирование показало, что именно уменьшение метаморфоз сопровождалось значимым повышением качества чтения, вождения автомобиля и цветового зрения. Все это приводило к улучшению выполняемой работы и эмоционального состояния и в итоге — к повышению качества жизни пациентов.

К сожалению, доступные в литературе работы, отслеживающие функциональные результаты хирургии ЭММ<sup>2</sup> в динамике, имеют те или иные ограничения. Так, часть исследований [3–5, 7, 24–26] носят ретроспективный характер. В некоторых работах [21, 22, 25] выборки пациентов неоднородны и помимо идиопатических мембран включают ЭММ иной этиологии. Известно, что прогрессирование катаракты осложняет выполнение витректомии практически в 100 % случаев, что негативно сказывается на функциональных результатах хирургии [26]. Однако дизайн не всех исследований предусматривает обязательное выполнение факоземлификации в оперативном лечении ЭММ [5, 21, 24, 26].

Другие работы ограничены слишком короткими, менее 12 мес, сроками наблюдения за пациентами [3–4, 7, 13, 21, 28]. Наконец, при ЭММ не все хирурги удаляют ВПМ [3–4, 13, 21, 26], при этом причины неудачного удаления ВПМ, как правило, не объясняются. Данные таких исследований должны интерпретироваться с известной осторожностью. Для достоверной оценки визуальных результатов (фако-) витректомии по поводу идиопатических ЭММ необходимы дальнейшие проспективные долгосрочные исследования.

*Влияние предоперационной остроты зрения на прогноз зрительных функций после удаления эпимакулярных мембран.* По мнению большинства исследователей [3, 5, 11, 12, 22, 24], функциональные исходы хирургии ЭММ имеют сильную положительную связь с предоперационной ОЗ. Финальная ОЗ после успешного удаления ЭММ будет тем выше, чем больше она была перед операцией.

<sup>2</sup> Имеются в виду исследования за последние 15 лет — в эру пилинга ВПМ.

В серии ретроспективных работ под руководством К. Park [3, 4, 29] предоперационная ОЗ значимо коррелировала с финальной (6 мес) ОЗ. Такая же зависимость прослеживалась и в отношении метаморфоз.

Крупное ретроспективное исследование А. Govetto и соавт. [5] выявило зависимость функционального результата через 12 мес после операции от стадии эктопии внутренних слоев макулы. Показано, что финальная ОЗ в каждую из стадий (II, III и IV) значимо коррелировала с предоперационной ОЗ.

В большом ( $n = 125$  глаз) проспективном исследовании J. Wong и соавт. [22] были изучены визуальные исходы хирургии ЭММ в сроки до 3 лет после операции. Однако часть пациентов наблюдалась только 6 мес, что является недостатком данной работы. Кроме того, в исследование вошли ЭММ различной этиологии, лишь 74 % из которых составили пациенты с идиопатическими мембранами. Наконец, ВПМ у этих пациентов не удалялась.

Для выявления зависимости функциональных результатов хирургии ЭММ от предоперационной ОЗ пациенты были разделены на 3 группы. В 1-ю группу вошли глаза с ОЗ 0,3 и выше, во 2-ю — от 0,1 до 0,25 и в 3-ю — ниже 0,1. В результате была получена статистически достоверная прямая зависимость финальной ОЗ от состояния зрительных функций до операции [22].

Так, в 1-й группе глаз, где средняя ОЗ до операции была 0,41, послеоперационная ОЗ составила в среднем 0,69. Отсюда средняя прибавка была 0,28, т. е. 68 % от исходной ОЗ. Во 2-й группе, со средней предоперационной ОЗ 0,19, средний визуальный результат в конце наблюдения был 0,43, т. е. прибавка составила 0,24 — 126 % от исходной. Наконец, в 3-й группе, где средняя ОЗ перед операцией была 0,09, ОЗ в исходе в среднем выросла до 0,22. Это составило 0,13, т. е. 144 % от предоперационной ОЗ [22].

Отсюда следует, что наибольшая в процентном отношении прибавка ОЗ от исходной достигается в глазах с наименьшим предоперационным центральным зрением. Однако все же наилучшие зрительные функции после удаления ЭММ в финале получают пациенты с наиболее высокой предоперационной ОЗ [22].

К схожим по сути, но еще более оптимистичным выводам пришли D. Discougnau и соавт. [11]. В своих ретроспективных наблюдениях авторы показали, что после удаления идиопатических ЭММ в среднем у 80 % пациентов происходит прибавка половины от потерянной ОЗ. Это значит, что у пациента с исходной ОЗ 0,2 прибавка, согласно D. Discougnau и соавт., с вероятностью 80 % составит 0,4, а финальный результат — 0,6. У пациента же с предоперационным центральным зрением 0,4 произойдет меньшая прибавка, всего 0,3, тогда как финальная ОЗ будет большей — 0,7. Означает ли это, что для сохранения максимально высокой ОЗ целесообразно как можно раньше оперировать пациента с ЭММ, остается одним из дискуссионных вопросов витреальной хирургии.

*Определение показаний к хирургическому лечению ЭММ по остроте зрения.* Снижение ОЗ считается главным показанием к хирургическому лечению пациента с ЭММ [11, 12]. По мере совершенствования технологии хирургии ЭММ менялись и взгляды на пороговое снижение ОЗ, при котором следует избирать активную тактику ведения таких пациентов. Тем не менее консенсуса о сроках хирургии идиопатических ЭММ до сих пор не найдено [5].

Еще совсем недавно, в начале 2000-х годов, во времена классической витреальной хирургии формата 20 gauge, показанием к операции по поводу идиопатической ЭММ

была ОЗ 0,3 и ниже [22]. Появление витальных красителей, способных контрастировать эпиретинальную мембрану и ВПМ [30, 31], значительно упростило макулярную хирургию, сделало ее более предсказуемой. При этом удаление ЭММ стали рекомендовать и при большей ОЗ — 0,5 и ниже [11]. В настоящее время, по мнению ведущих экспертов макулярной хирургии, именно ОЗ 0,5 и ниже (равно как и в хирургии катаракты [32]) считается пороговой при планировании хирургического вмешательства при ЭММ [11, 33, 34]. В то же время общепризнано, что появление беспокоящих пациента метаморфозий является вторым показанием к хирургии ЭММ, в том числе и при более высокой ОЗ [11, 12, 22, 23, 33].

С середины 2000-х годов произошло широкое внедрение в клиническую практику техники бесшовной витрэктомии малых калибров. Витреальная хирургия стала менее инвазивной, технология позволила сократить время операции и сроки реабилитации пациентов [35]. В связи с этим появились публикации, в которых идиопатические ЭММ удалялись и при более высокой (чем 0,5 и ниже) ОЗ — 0,7 и ниже в исследовании J. Thompson [26] и даже 0,8 и ниже в работе J. Kim и соавт. [24]. Как уже отмечалось выше, наилучшие финальные функциональные результаты авторы получали именно у пациентов с наиболее высокой предоперационной ОЗ. Это, а также достаточно низкий риск развития осложнений современной макулярной хирургии позволяют не отказываться от оперативного лечения пациента с ЭММ с высокой ОЗ.

Дискутируется даже мнение, что для сохранения высокой ОЗ необходимо удалять ЭММ в глазах с еще не сниженными зрительными функциями. Однако при этом необходимо понимать, что потенциальная польза от удаления мембраны должна соизмеряться с возможным риском развития операционных и послеоперационных осложнений [26].

Необходимо отметить, что определение показаний к удалению ЭММ носит во многом субъективный характер и зависит в том числе от мотивации пациента и опыта витреального хирурга. При достаточном опыте макулярной хирургии и значительной мотивации пациента, особенно у лиц прецизионных профессий, возможно, действительно необходимо делать выбор в пользу ранней хирургии при высокой ОЗ, не дожидаясь ее существенного снижения.

Как уже было сказано, чем ниже предоперационная ОЗ при ЭММ, тем хуже функциональный прогноз операции [11, 22]. В вышеупомянутом исследовании J. Wong и соавт. [22] в группе пациентов с самым низким центральным зрением до операции, ниже 0,1, финальная ОЗ составила в среднем всего 0,22. Отсюда следует, что даже успешная хирургия ЭММ, к сожалению, не возвращает таким пациентам зрения, достаточного для чтения. В связи с этим существует мнение, что при изначально низкой, менее 0,1, ОЗ операция по поводу ЭММ вообще нецелесообразна [11].

Таким образом, в четырех частях настоящего обзора мы постарались детально рассмотреть все пять известных факторов, оказывающих влияние на состояние зрительных функций после успешного удаления идиопатических ЭММ. Мы проанализировали зависимость визуальных исходов хирургического лечения ЭММ от продолжительности существования мембран, предоперационной ОЗ, целостности внутренних и наружных слоев сетчатки, а также наличия макулярного отека. Исходя из результатов анализа данных литературы, с нашей точки зрения, представляется логичной следующая последовательность.

Очевидно, что длительное существование ЭММ приводит к прогрессирующей деформации внутренних слоев макулы и развитию кистозного макулярного отека. Это в

свою очередь со временем влечет за собой нарушение целостности наружных слоев макулярной сетчатки — колбочковых фоторецепторов. Всё вместе, повреждение структуры внутренних и наружных слоев сетчатки, а также макулярный отек ухудшают качество зрительных функций при ЭММ. При этом все пять факторов вместе и каждый в отдельности в той или иной степени оказывают влияние на функциональный результат хирургического лечения ЭММ.

В то же время, как было показано выше, при идиопатических ЭММ строить прогноз исхода хирургического лечения пациента по данным о продолжительности заболевания чаще всего не представляется возможным. Нельзя также считать абсолютно доказанным и наличие зависимости между предоперационной величиной кистозного макулярного отека и финальной ОЗ после удаления ЭММ. К сожалению, большинство тематических исследований, представленных в литературе, носят ретроспективный характер. В некоторых работах в ходе удаления ЭММ не выполнялся пилинг ВПМ и/или одномоментная факоэмульсификация, что, безусловно, сказывалось и на функциональных результатах хирургии. Сохраняются разногласия и в сроках удаления ЭММ.

В связи с этим необходимы дальнейшие исследования предикторов, определяющих качество зрительных функций при хирургическом лечении идиопатических ЭММ. Накопление знаний позволит также уточнить оптимальные сроки хирургии и тем самым получать все более высокие функциональные результаты при удалении ЭММ.

#### *Литература/References*

1. *Mitamura Y., Hirano K., Baba T., Yamamoto S.* Correlation of visual recovery with presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after epiretinal membrane surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (2): 171–175. doi: 10.1136/bjo.2008.146381
2. *Shimozono M., Oishi A., Hata M., et al.* The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153 (4): 698–704. doi.org/10.1016/j.ajo.2011.09.011
3. *Cho K.H., Park S.J., Cho J.H., et al.* Inner-retinal irregularity index predicts postoperative visual prognosis in idiopathic epiretinal membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 168: 139–49. doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.011
4. *Cho K.H., Park S.J., Woo S.J., Park K.H.* Correlation between inner-retinal changes and outer-retinal damage in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Retina.* 2018; 38 (12): 2327–35. doi: 10.1097/IAE.0000000000001875
5. *Govetto A., Virgili G., Rodriguez F.J., et al.* Functional and anatomical significance of the ectopic inner foveal layers in eyes with idiopathic epiretinal membranes. Surgical results at 12 months. *Retina.* 2017; 39 (2): 347–57. doi: 10.1097/IAE.0000000000001940
6. *Joe S.G., Lee K.S., Lee J.Y., et al.* Inner retinal layer thickness is the major determinant of visual acuity in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91 (3): e242–e243. https://doi.org/10.1111/aos.12017
7. *Lee E.K., Yu H.G.* Ganglion cell-inner plexiform layer thickness after epiretinal membrane surgery: a spectral-domain optical coherence tomography study. *Ophthalmology.* 2014; 121 (8): 1579–87. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.010
8. *Mayer W.J., Vogel M., Neubauer A., et al.* Pars plana vitrectomy and internal limiting membrane peeling in epimacular membranes: correlation of function and morphology across the macula. *Ophthalmologica.* 2013; 230: 9–17. doi.org/10.1159/000350233
9. *Park S.W., Byon I.S., Kim H.Y., et al.* Analysis of the ganglion cell layer and photoreceptor layer using optical coherence tomography after idiopathic epiretinal membrane surgery. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 253 (2): 207–14. https://doi.org/10.1007/s00417-014-2684-5
10. *Suh M.H., Seo J.M., Park K.H., Yu H.G.* Associations between macular findings by optical coherence tomography and visual outcomes after epiretinal membrane removal. *Am. J. Ophthalmol.* 2009; 147 (3): 473–80. doi.org/10.1016/j.ajo.2008.09.020
11. *Ducourneau D., Ducourneau Y., Kuhn F.* Surgery for idiopathic epiretinal membrane and macular edema. A new concept based on a personal experience of over 16000 cases. *Multimedia interactive book.* 2011.
12. *Wickham L., Gregor Z.* Epiretinal membranes. 5th ed. Los Angeles: 2013; 1954–61. doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00116-8
13. *Asaria R., Garnham L., Gregor Z.J., Sloper J.J.* A prospective study of binocular visual function before and after successful surgery to remove a

- unilateral epiretinal membrane. *Ophthalmology*. 2008; 115(11): 1930–7. doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.05.020
14. *Ugarte M., Williamson T.H.* Aniseikonia associated with epiretinal membranes. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89 (12): 1576–80. doi.org/10.1136/bjo.2005.077164
  15. *Wise G.N.* Clinical features of idiopathic preretinal macular fibrosis. *Am. J. Ophthalmol.* 1975; 79 (3): 349–357. doi.org/10.1016/0002-9394(75)90605-4
  16. *Murata T., Koga H., Fujita H., et al.* Spontaneous separation of thick epiretinal membrane after photocoagulation for Leber's multiple military aneurysms. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2007; 51 (1): 78–79. doi.org/10.1007/s10384-006-0390-5
  17. *Sachdev N., Gupta V., Gupta A., Singh R.* Spontaneous separation of idiopathic epiretinal membrane in a young patient. *Int. Ophthalmol.* 2007; 28 (4): 301–2. doi.org/10.1007/s10792-007-9130-1
  18. *Schadlu R., Apte R.S.* Spontaneous resolution of an inflammation-associated epiretinal membrane with previously documented posterior vitreous detachment. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (9): 1252–3. doi.org/10.1136/bjo.2006.113597
  19. *Michalewski J., Michalewska Z., Cisiecki S., et al.* Morphologically functional correlations of macular pathology connected with epiretinal membrane formation in spectral optical coherence tomography (SOCT). *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2007; 245 (11): 1623–31. doi.org/10.1007/s00417-007-0579-4
  20. *Rouvas A., Chatziralli I., Androu A., et al.* Long-term anatomical and functional results in patients undergoing observation for idiopathic nontractional epiretinal membrane. *Eur. J. Ophthalmol.* 2016; 26 (3): 273–8. doi.org/10.5301/ejo.5000693
  21. *Ghazi-Nouri S.M., Tranos P.G., Rubin G.S.* Visual function and quality of life following vitrectomy and epiretinal membrane peel surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (5): 559–62. doi.org/10.1136/bjo.2005.085142
  22. *Wong J.G., Sachdev N., Beaumont P.E., et al.* Visual outcomes following vitrectomy and peeling of epiretinal membrane. *Clin. Experiment. Ophthalmol.* 2005; 33 (4): 373–8. doi.org/10.1111/j.1442-9071.2005.01025.x
  23. *Bowling B.* Kanski's clinical ophthalmology: a systematic approach, 8<sup>th</sup> edition. Sydney, Australia: Elsevier; 2016: 618.
  24. *Kim J., Rhee K.M., Woo S.J., et al.* Long-term temporal changes of macular thickness and visual outcome after vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (5): 701–9. doi: 10.1016/j.ajo.2010.05.037
  25. *Pesin S.R., Olk R.J., Grand M.G., et al.* Vitrectomy for premacular fibroplasia. Prognostic factors, long-term follow-up, and time course of visual improvement. *Ophthalmology*. 1991; 98 (7): 1109–14. doi.org/10.1016/S0161-6420(91)32169-9
  26. *Thompson J.T.* Vitrectomy for epiretinal membranes with good visual acuity. *Trans. Am. Ophthal. Soc.* 2004; 102: 97–106.
  27. *Lee P.Y., Chen K.C., Wu W.C.* Anatomic and functional outcome after surgical removal of idiopathic macular epiretinal membrane. *Kaohsiung J. Med. Sci.* 2011; 27 (7): 268–75. doi.org/10.1016/j.kjms.2011.02.001
  28. *Massin P., Allouch C., Haouchine B., et al.* Optical coherence tomography of idiopathic macular epiretinal membranes before and after surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2000; 130 (6): 732–9. doi.org/10.1016/S0002-9394(00)00574-2
  29. *Ahn S.J., Ahn J., Woo S.J., Park K.H.* Photoreceptor change and visual outcome after idiopathic epiretinal membrane removal with or without additional internal limiting membrane peeling. *Retina*. 2014; 34 (1): 172–81. doi: 10.1097/IAE.0b013e318295f798
  30. *Rodrigues E.B., Meyer C.H., Kroll P.* Chromovitrectomy: a new field in vitreoretinal surgery. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2005; 243 (4): 291–3. doi.org/10.1007/s00417-004-0992-x
  31. *Rodrigues E.B., Penha F.M., de Paula Fiod Costa E., et al.* Ability of new vital dyes to stain intraocular membranes and tissues in ocular surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 149 (2): 265–77. doi.org/10.1016/j.ajo.2009.08.020
  32. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. ООО «Межрегиональная ассоциация врачей-офтальмологов». Москва: Офтальмология; 2015. [Federal clinical guidelines for eye care for patients with age-related cataracts. Expert Council of cataract surgery problem. "Interregional association of ophthalmologists". Moscow: Ophthalmology; 2015 (In Russian)]. Available at: [https://3z.ru/upload/documents/Federal\\_prescribing\\_cataract\\_treatment.pdf](https://3z.ru/upload/documents/Federal_prescribing_cataract_treatment.pdf)
  33. *Charles S., Calzada J., Wood B.* Vitreous microsurgery. Lippincott Williams and Wilkins; 2007: 231.
  34. *Thompson J.T.* Epiretinal membrane removal in eyes with good visual acuities. *Retina*. 2005; 25 (7): 875–2. doi.org/10.1097/00006982-200510000-00010
  35. *Kadonosono K., Yamakawa T., Uchio E., et al.* Comparison of visual function after epiretinal membrane removal by 20-gauge and 25-gauge vitrectomy. *Am. J. Ophthalmol.* 2006; 142 (3): 513–5. doi.org/10.1016/j.ajo.2006.03.060

**Вклад авторов в работу:** С.Г. Торопыгин — идея и дизайн обзора, финальное редактирование рукописи; С.В. Назарова — сбор и анализ литературы, написание статьи; Х. Даварах, А.Н. Маслов — сбор и анализ литературы.

**Author's contribution:** S.G. Toropygin — concept, design and writing the review; S.V. Nazarova — collection and analysis of the literature data, writing the review; H. Dawarah, A.N. Maslov — collection and analysis of the literature data.

Поступила: 02.10.2019. Переработана: 10.12.2019. Принята к печати: 27.12.2019  
Originally received: 02.10.2019. Final revision: 10.12.2019. Accepted: 27.12.2019

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «Тверской ГМУ» Минздрава России, ул. Советская, д. 4, Тверь, 170100, Россия

**Сергей Григорьевич Торопыгин** — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой офтальмологии

**Станислава Вячеславна Назарова** — аспирант кафедры офтальмологии

**Хаян Даварах** — врач-офтальмолог

**Александр Николаевич Маслов** — ассистент кафедры физики, математики и медицинской информатики

**Для контактов:** Сергей Григорьевич Торопыгин,  
doctorop@mail.ru;  
Станислава Вячеславна Назарова,  
stanislava.n@list.ru

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia  
**Sergei G. Toropygin** — Dr. of Med. Sci., assistant professor, head of chair of ophthalmology

**Stanislava V. Nazarova** — PhD student, chair of ophthalmology

**Haijan Dawarah** — ophthalmologist, chair of ophthalmology

**Alexander N. Maslov** — assistant professor, chair of physics, mathematics and medical informatics

**For contacts:** Sergei G. Toropygin,  
doctorop@mail.ru;  
Stanislava V. Nazarova,  
stanislava.n@list.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-136-139>



Герман Людвиг Фердинанд  
Гельмгольц

В.В. Нероев, Е.Н. Орлова, О.В. Храмова✉

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

*Статья приурочена к 200-летию юбилею гениального ученого XIX в. Германа фон Гельмгольца. Представлены факты биографии, а также главные направления деятельности в разных отраслях науки, отражающие многогранность его таланта. Особое внимание уделяется вкладу Германа фон Гельмгольца в развитие офтальмологии. Подчеркивается важность его сотрудничества с выдающимися учеными-современниками, в том числе выходцами из России.*

**Ключевые слова:** Герман Гельмгольц; история офтальмологии; офтальмоскоп; научные достижения

**Конфликт интересов:** отсутствует.

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

**Для цитирования:** Нероев В.В., Орлова Е.Н., Храмова О.В. Исполин мысли. К 200-летию со дня рождения Германа Людвиг Фердинанда Гельмгольца. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (3): 136-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-136-139>

## The giant of thought. On the 200<sup>th</sup> anniversary of Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz

Vladimir V. Neroev, Elena N. Orlova, Olga V. Khranova✉

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia  
[khranova\\_ol62@list.ru](mailto:khranova_ol62@list.ru)

*With this article, the Journal is commemorating the 200<sup>th</sup> anniversary of Hermann von Helmholtz, the genius scientist of the 19<sup>th</sup> century. The article outlines the main facts of his biography, and discusses the major areas of his activity in a variety of branches of science, testifying the versatility of his talent. Special attention is given to Helmholtz' contribution into the development of ophthalmology. The importance of his collaboration with prominent researchers of his time, including those descending from Russia, is emphasized.*

**Keywords:** Herman Helmholtz; history of ophthalmology; ophthalmoscope; scientific achievements

**Conflict of interests:** there is no conflict of interests.

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

**For citation:** Neroev V.V., Orlova E.N., Khranova O.V. The giant of thought. On the 200<sup>th</sup> anniversary of Hermann Ludwig Ferdinand von Helmholtz. Russian Ophthalmological Journal. 2021; 14 (3): 136-9. (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-3-136-139>



*Среди ученых XIX столетия совершенно особое место занимает Гельмгольц, один из величайших естествоиспытателей, имя которого можно поставить наряду с именами Архимеда и Ньютона.*

П.П. Лазарев, академик, первый главный редактор и издатель журнала «Успехи физических наук»

31 августа 2021 г. научный мир отметил 200-летний юбилей Германа фон Гельмгольца, ученого, внесшего огромный вклад в развитие физики, физиологии, медицины, философии. Его открытия, основанные на объединении знаний разных научных дисциплин, оказали колоссальное влияние на развитие науки XIX в. и продолжают оставаться актуальными и в наше время.

Герман фон Гельмгольц происходил из учительской семьи. Коллеги отца — филологи, философы, математики, часто приходившие к ним в дом, — говорили об экспериментах и других интересных для Германа вещах, обсуждали последние достижения науки. По домашним учебникам физики мальчик пытался повторять описанные в них опыты. Интерес к физической науке зародился у Германа в совсем юном возрасте. Впоследствии он писал: «Я должен сознаться, что иной раз, когда класс читал Цицерона или Вергилия, я вычислял под столом ход лучей в телескопе и при этом открыл несколько оптических законов, о которых в учебниках обычно не упоминается; они оказались для меня полезными при конструировании глазного зеркала» [1].

Гельмгольц мечтал заниматься физикой, но в силу стесненных финансовых обстоятельств вынужден был поступить на государственное обеспечение в Королевский медико-хирургический институт Фридриха-Вильгельма в Берлине, подписав обязательство прослужить по его окончании 8 лет военным хирургом. Многие предметы студенты этого института («питомника», как его в шутку называли студенты) слушали в Берлинском университете. Там ученики анатома Генриха Мюллера, будущие корифеи физиологии XIX в.: Гельмгольц, Дюбуа-Реймон и Брюкке — дали клятву объяснить все явления живой природы исключительно в категориях физики и химии, что вошло в историю как создание физико-химической школы в физиологии.

В диссертационной работе «О строении нервной системы беспозвоночных», представленной по окончании института в 1842 г., Гельмгольц доказал связь нервных волокон с нервными клетками, сделав важнейший шаг к пониманию того, что нервная система — это единое морфологическое образование, четко структурированный комплекс. Позже им был создан первый миограф, а проведенные им опыты показали, что распространение возбуждения по нервному волокну — величина измеримая и близка к скорости звука. Работа Гельмгольца «Скорость распространения нервного возбуждения» считается классическим исследованием в области нервно-мышечной физиологии.

В августе 1843 г. после окончания интернатуры Гельмгольц был направлен в Потсдамский гусарский полк для прохождения обязательной 8-летней военной службы. Даже здесь, будучи полковым хирургом, он находил возможность заниматься наукой в созданной им небольшой физиологической лаборатории. В своих ранних научных работах: статье «О расходовании вещества при действии мышц» и обзоре по теории физиологических тепловых явлений — ученый представил данные экспериментов, проведенных в казарме и в домашней лаборатории физика Г. Магнуса. Исследования были посвящены тепловым процессам при брожении, гниении и мышечном сокращении.

Научную работу в области оптики и акустики во взаимосвязи с физиологией Гельмгольц продолжил в Кенигсбер-

ском университете, где последовательно занимал должности профессора физиологии и общей патологии, заведующего Физиологическим институтом.

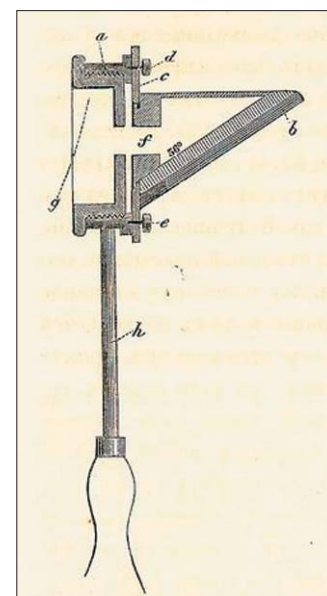
В 1851 г. Гельмгольц изобрел «глазное зеркало», которое позволило офтальмологии перейти на принципиально новый этап своего развития (рисунок). Идея создания прибора пришла к Гельмгольцу случайно. Его занимали вопросы, почему зрачок человека всегда черный и под каким углом нужно осветить сетчатку, чтобы увидеть отраженный луч. Изобретение офтальмоскопа позволило впервые диагностировать и детализировать огромное количество болезней глаз [2]. Как ни странно это выглядит сейчас, но в 50-е годы XIX в. многие известные профессора отнеслись к изобретению зеркального офтальмоскопа отрицательно: «Опасно впускать лучи яркого света в больной глаз!», «Видимо, оно (зеркало) предназначено для врачей с плохим зрением!»

Зато ученые нового поколения приняли офтальмоскоп с энтузиазмом, и это прославило имя Гельмгольца. Альбрехт Грефе сказал: «Гельмгольц раскрыл перед нами мир!» [2]. Постепенно метод офтальмоскопии получил широкое применение. Идея ученого породила десятки разных конструкций офтальмоскопов, реализующих один исходный принцип. Гельмгольца по праву стали считать реформатором офтальмологии.

Монументальной работой ученого стало «Руководство по физиологической оптике». Первый том содержит материал по устройству глаза и оптической природе зрения. При помощи изобретенного им в 1855 г. офтальмометра, построенного по принципу астрономического прибора, удалось установить целый ряд показателей оптического аппарата, в том числе точно измерять кривизну роговицы в различных ее меридианах. В 1856 г. он доказал, что изменение кривизны хрусталика, в особенности его передней поверхности, связано с сокращением цилиарного мускула: «...я указал метод, позволяющий... исследовать, образуют ли роговица и хрусталик симметрию относительно одной и той же оси». Гельмгольц впервые логически связал отрывочные сведения об аккомодации и дал новую трактовку этому механизму: «Ни об одном предмете оптики никогда не составлялось столь противоречивых теорий, как об этом» [3].

Теория аккомодации Гельмгольца получила свое развитие в современных научных школах СССР и России: в Институте им. Гельмгольца, Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, больнице им. Т.И. Ершовского, на нескольких профильных кафедрах.

Во втором томе руководства Гельмгольца описаны явления сферической и хроматической аберрации, раскрыта теория цветного зрения, позднее получившая название «трехкомпонентная теория Юнга — Гельмгольца». Юнг предположил, что для цветового восприятия глаз использует три системы нервных волокон. Гельмгольц дополнил его открытие,



**Рисунок.** Глазное зеркало Германа Гельмгольца

допуская, что каждая система воспринимает все цвета, обладая разной степенью чувствительности к определенному цвету. В его докторской диссертации (второй ступени) «О законе смешивания цветов» сказано: «В концевых аппаратах волокон зрительного нерва имеются три рода фотохимически разлагаемых веществ, имеющих различную чувствительность по отношению к разным частям спектра». Если какая-то система работает неправильно, возникают аномалии зрения.

Член-корреспондент АН и АМН СССР С.В. Кравков творчески развил и дополнил эту теорию, опубликовав в 1951 г. книгу «Цветовое зрение».

Третья часть руководства посвящена визуальному восприятию пространства, например способности видеть след изображения, когда объект исчез из поля зрения. На основании большого числа экспериментов, подвергнутых математической обработке, Гельмгольц пришел к заключению, что «возбуждения соответствующих точек обеих сетчаток не сливаются до неразличимости в одно впечатление, так как в противном случае было бы невозможно видеть явление стереоскопического блеска» [3]. Ученый показал, что изображения, полученные идентичными участками двух сетчаток, сливаются воедино только в сознании.

В результате физиологических исследований он сконструировал телестереоскоп, где за счет увеличения расстояния между глазами с помощью системы зеркал значительно повышался обзор и рельефность окружающей местности. Это прообраз современного полевого бинокля.

Заслуга Гельмгольца и русского физиолога И.М. Сеченова — раскрытие механизма пространственного зрения, до того считавшегося врожденной способностью. Под руководством Гельмгольца в 1859 г. Илья Михайлович выполнил научную работу «О флюоресценции хрусталика», в которой показано влияние ультрафиолетового излучения на сетчатку глаза. Из воспоминаний Сеченова о Гельмгольце: «От его спокойной фигуры с задумчивыми глазами веяло каким-то миром, словно не от мира сего...» [3].

Следующие 14 лет своей жизни Гельмгольц провел в Гейдельберге. Здесь он занимался физиологией ощущений, физикой и акустикой. Физические и физиологические вопросы акустики до Гельмгольца были практически не изучены. Он создал теорию резонанса, на основе которой построил учение о голосе, слуховых ощущениях и музыкальных инструментах. Вопросам восприятия звука посвящены знаменитые исследования «Учение о восприятии звука» и «Учение о слуховых ощущениях как физиологической основе для теории музыки», не потерявшие своего значения и в наши дни. Чтобы понять работы Гельмгольца в этом направлении, нужно хорошо знать физику, физиологию и музыку.

Кроме всего перечисленного, Гельмгольц на протяжении жизни занимался также вопросами гидродинамики, исследованием вихревых явлений, морских волн и пассатов. Французский математик Аппель в классическом курсе механики пишет: «Теория вихревых движений основана на теоремах, которыми мы обязаны Гельмгольцу и которые представляют наиболее крупный шаг вперед, сделанный гидродинамикой...» [3]. В одной из гидродинамических работ Гельмгольц математически доказал, что рябь на поверхности моря переходит в волны, длина которых пропорциональна скорости ветра. Результаты исследований явлений природы и движений атмосферы позволяют считать Гельмгольца основоположником научной метеорологии. Законы движения вихрей нашли практическое применение в воздухоплавании. В частности, создание аэроплана было невысказано без понимания вихревых движений.

В Гейдельберге Гельмгольц раскрылся как преподаватель физиологии, анатомии, истории естественных наук. Лекции под названием «Общие вопросы естествознания» пользовались успехом у слушателей, в том числе среди молодых русских студентов. Это были известные ученые: математик Софья Ковалевская, физик Александр Столетов, химик Дмитрий Менделеев и Александр Бородин. В физиологической лаборатории Гельмгольца работали тогда еще начинающие ученые И. Догель, Л. Гиршман, Е. Адамюк, Н. Бакст, А. Ходин, Ф. Шереметевский, Ф. Заварькин, которые впоследствии стали весьма знаменитыми [4].

Гельмгольц с увлечением занимался вопросами математики и геометрии, в том числе неевклидовым пространством. Прочитав статью ученого «О происхождении и значении геометрических аксиом», Альберт Эйнштейн отозвался о Гельмгольце как об «основоположнике взгляда на геометрию как физическую науку». С этого времени ученый полностью посвятил себя изучению физики и в 1871 г. возглавил кафедру физики в Берлинском университете, где в том же году был избран действительным членом академии наук. Здесь Гельмгольц работает совместно со своим талантливым учеником Генрихом Герцем над доказательством существования электромагнитных волн. На основании этого открытия возникла новая наука — радиотехника. Гельмгольц приглашает Герца возглавить кафедру Берлинского университета, но ученый отказывается от приглашения. Несмотря на отказ знаменитого ученика, Гельмгольц не обиделся. В письме к нему он замечает: «Кто видит перед собой обширные научные задачи, которые он может выполнить, тому лучше быть вдали от больших городов» [5]. К этому периоду относятся работы Гельмгольца по электролизу. Его труды в этой области послужили ступенью в развитии учения о движении электричества в жидкостях. Гельмгольцу принадлежит идея о том, что электричество соединяется с атомами в величинах, кратных некоторому элементарному количеству, теперь называемому электроном. Благодаря этим открытиям его можно считать родоначальником современной электронной теории.

Важнейшим научным достижением Гельмгольца стало математическое обоснование закона сохранения энергии и введение понятий кинетической и потенциальной энергии (они называются у него соответственно *lebendige Kraft* и *Spannkraft*), что позволило обобщить этот закон на все разделы физики. Ученый также внес фундаментальный вклад в изучение химических процессов, поскольку впервые применил с этой целью второе начало термодинамики.

Философские взгляды Гельмгольца стали известны в научном мире благодаря его докладам, сделанным в 1877 г.: «О мышлении в медицине» и «Факты в восприятии». По мнению ученого, лучшим врачом является тот, кто глубже всего понимает причинную связь явлений природы. В речи «Факты в восприятии» обсуждался механизм бессознательных умозаключений, который включает сенсомоторные связи между собственными зрительными ощущениями и движениями глаза в процессе восприятия.

Очень строго относился Гельмгольц к письменной обработке собственных научных исследований. Часто разделы своих статей он переписывал по нескольку раз, меняя распорядок целого. «И все-таки, — говорил он, — не думаю, чтобы мне пришлось закончить последнюю корректуру статьи и не найти в ближайшие же 24 часа таких пунктов, какие нельзя было бы развить лучше и полнее».

Слава Гельмгольца росла. За особые заслуги прусский король пожаловал ему дворянский титул. Из записок ученого известно, что особенную радость от этого события

он чувствовал из-за того, что впервые за сто лет дворянское звание в Пруссии было дано не политику, а ученому.

Множество планов, включающих выступление с докладом на собрании немецких естествоиспытателей в Вене, работу над шеститомным трудом по теоретической физике, сборником статей и докладов, прервала болезнь. Умер Гельмгольц 8 сентября 1894 г. Незаконченные работы издали ученики.

Вклад ученого в развитие многих отраслей науки невозможно переоценить. На родине ученого, в Германии, имя Германа Людвига Фердинанда фон Гельмгольца присвоено крупнейшему Объединению научно-исследовательских центров. В организацию входит 18 центров, занимающихся проблемами энергетики, экологии, здравоохранения, авиации, космонавтики, транспорта, изучению структуры материи, ключевым технологиям.

Гельмгольц являлся почетным профессором Московского университета. Его научные достижения развивали многие российские ученые и врачи с мировым именем.

В 1923 г. в Москве глазной больнице на Садовом кольце присвоили имя Германа фон Гельмгольца. Хотя ведущее офтальмологическое учреждение России с известными во всем мире научно-клиническими традициями и достиже-

ниями несколько раз меняло название, но имя Гельмгольца сохранялось. В 2019 г. организация получила статус Национального медицинского исследовательского центра (НМИЦ) глазных болезней имени Гельмгольца. Сотрудники Центра гордятся тем, что их учреждение носит имя всемирно известного гениального ученого, это придает дополнительный импульс их работе на благо офтальмологической науки и практики.

#### *Литература/References*

1. Ромашко К., Гинзбург В. Герман фон Гельмгольц. Свободная энергия. Москва: Издательство Политехнического музея; 2016. [*Romashko K., Ginzburg V. Hermann von Helmholtz. Free energy. Moscow: Publishing House of the Polytechnic Museum; 2016 (In Russian).*]
2. Глазное зеркало Германа Гельмгольца. Доступно на: <http://www.medplus24.ru/magazine/tradition/631.html> [The eye mirror of Hermann Helmholtz. Available on <http://www.medplus24.ru/magazine/tradition/631.html> (In Russian)].
3. Лебединский А.В., Франкфурт У.И., Френк А.М. Гельмгольц. Москва: Наука; 1966. [*Lebedinsky A.V., Frankfurt U.I., Frenk A.M. Helmholtz. Moscow: Nauka. 1966 (In Russian).*]
4. Зернов В. Герман Гельмгольц. Москва; 1938. [*Zernov V. Hermann Helmholtz. Moscow; 1938 (In Russian).*]
5. Лазарев П.П. Гельмгольц. Москва: изд-во Академии наук; 1959. [*Lazarev P.P. Helmholtz. Moscow: Izdatel'stvo akademii nauk; 1959 (In Russian).*]

*Поступила: 31.02.2021. Переработана: 22.04.2021. Принята к печати: 03.06.2021*  
*Originally received: 31.02.2021. Final revision: 22.04.2021. Accepted: 03.06.2021*

**Вклад авторов в работу:** В.В. Нероев — идея и концепция статьи; Е.Н. Орлова — написание и редактирование статьи; О.В. Храмова — сбор и анализ литературы, написание статьи.

**Author's contribution:** V.V. Neroev — idea and conception of the article; E.N. Orlova — writing and editing of the article; O.V. Khramova — collection and analysis of literature data, writing of the article.

#### **ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS**

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

**Владимир Владимирович Нероев** — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, директор

**Елена Николаевна Орлова** — ученый секретарь, канд. мед. наук, старший научный сотрудник

**Ольга Валентиновна Храмова** — заведующая научной медицинской библиотекой

**Для контактов:** Ольга Валентиновна Храмова,  
[khramova\\_ol62@list.ru](mailto:khramova_ol62@list.ru)

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

**Vladimir V. Neroev** — Dr. of Med. Sci., Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director

**Elena N. Orlova** — Cand. of Med. Sci., scientific secretary, senior researcher

**Olga V. Khramova** — Head of library of science and medicine

**Contact information:** Olga V. Khramova,  
[khramova\\_ol62@list.ru](mailto:khramova_ol62@list.ru)

для пациентов с синдромом сухого глаза

# ТЕАЛОЗ-ДУО

Трегалоза 3% | Гиалуроновая кислота 0,15%

МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДЕЛИЕ

НОВИНКА

## БОЛЬШЕ, ЧЕМ УВЛАЖНЕНИЕ...

УНИКАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ ДЛЯ БИОПРОТЕКЦИИ ГЛАЗНОЙ ПОВЕРХНОСТИ  
ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА СУХОГО ГЛАЗА

ТРЕГАЛОЗА

- ◆ Биопротекция и осмопротекция
- ◆ Без консервантов и фосфатов
- ◆ Гипотоническая формула
- ◆ Мгновенный комфорт  
и длительное облегчение  
симптомов

ГИАЛУРОНОВАЯ  
КИСЛОТА



Инновационный флакон АБАК®

- легко закапывать
- 300 дозированных капель
- до 3-х месяцев использования после вскрытия
- можно закапывать на контактные линзы



Увлажняющий и смазывающий раствор для защиты глаз «Теалоз-Дуо»  
РЗН 2020/11881 от 09.09.2020,000 «Теа Фарма» 115280 Российская Федерация, г. Москва,  
ул. Ленинская Слобода, д. 26, этаж 2, пом. IV, ком. 12, 112. тел.: +7 495 787 75 35, www.thea-pharma.ru



ДАННЫЙ МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧАЕТСЯ ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ.



# Сканирующий лазерный офтальмоскоп Mirante

Мультимодальная универсальная ультра 4K HD система для визуализации глазного дна и переднего сегмента. Mirante позволяет использовать несколько различных технологий визуализации в одном приборе: оптическая когерентная томография (ОСТ) с высоким разрешением и конфокальный сканирующий лазерный офтальмоскоп (сSLO), обе технологии с возможностью ультраширокой визуализации; ОСТ - ангиография (ОСТА); цветная фотография глазного дна, флюоресцентная (FA) и индоцианин-зеленая ангиография (ICGA); аутофлуоресценция глазного дна (FAF) в зеленом и синем свете; ретро режим.

сSLO имеет 4 отдельных лазерных источника, способных проникать на разную глубину, что позволяет использовать их в разных технологиях диагностики. Синий лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна, используется для FAF в синем свете и при FA. Зеленый лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна и используется для FAF в зеленом свете. Красный лазер участвует в формировании цветного изображения глазного дна и используется в системе фиксации. Инфракрасный лазер применяется для визуализации в ретро-режиме (создание псевдо-3D изображения), для инфракрасной визуализации глазного дна и для ICGA.

Благодаря программному обеспечению NAVIS-EX возможно интегрировать данные, полученные с помощью системы Mirante, с другими диагностическими приборами компании NIDEK.



Mirante  
FA/ICG/OCT



Компания МД ВИЖН  
эксклюзивный дистрибьютор NIDEK Co. Ltd  
в России и странах СНГ  
117312, Россия, Москва, ул.Губкина, д.14  
Тел.: +7 (495) 988-22-67 (многоканальный)  
www.nidek.ru

# 2-ая

наиболее частая причина низкого зрения у детей – НЗС<sup>1</sup>

# 1 из 3000

людей живет с НЗС<sup>2</sup>

# >270

генов, ответственных за развитие НЗС, уже выявлено<sup>3</sup>

# 90%

пациентов с НЗС предпочли бы сделать генетический анализ<sup>4</sup>

В течение многих лет диагноз НЗС ставился только на основании клинической картины заболевания. Сейчас, благодаря развитию генетики, клинический диагноз – только первый этап на пути постановки окончательного **клинико-генетического диагноза**<sup>5</sup>

## Зачем проводить генетический анализ?

- Подтвердить клинический диагноз<sup>5</sup>
- Уточнить прогноз заболевания и спланировать дальнейшую жизнь пациента<sup>6</sup>
- Провести тестирование членов семьи и определить риск наследования<sup>7</sup>
- Принять участие в клинических исследованиях (при соответствии критериям включения)<sup>1,8</sup>
- Быть готовым к выходу генотерапии<sup>1,8</sup>
- Получить помощь и поддержку в специализированных пациентских сообществах<sup>6</sup>
- Снять беспокойство и стресс, вызванные неизвестностью<sup>9</sup>

Причинные мутации могут быть выявлены у 60-80% пациентов с НЗС<sup>5</sup>



## Генетическая диагностика Наследственных Заболеваний Сетчатки

Лица на изображении не являются реальными пациентами.

На всей территории РФ компанией ООО «Медконнект» при поддержке ООО «Новartis Фарма» проводится бесплатная **Программа по генетической диагностике пациентов с аутосомно-рецессивным изолированным пигментным ретином или врожденным амаврозом Лебера, предположительно вызванными биаллельными мутациями в гене RPE65, и их родственников, и предоставлении информации о заболевании и образе жизни**

1

ЭТАП

Генетический анализ методом NGS (не менее 100 генов, ответственных за развитие НЗС, в т.ч. ген *RPE65*)

2

ЭТАП

Анализ по Сэнгеру для подтверждения найденных на этапе №1 биаллельных мутаций в гене *RPE65*. Только при участии биологических родителей пациента. Возможно участие братьев / сестер пациента



Подробнее:

[www.retinagene.ru](http://www.retinagene.ru)  
[retinagene@mdconnect.ru](mailto:retinagene@mdconnect.ru)

Горячая линия работает в будние дни с 10:00 – 19:00 по московскому времени, звонок бесплатный для всех регионов РФ



**8-800-301-04-65**



Участие в программе предусмотрено только для врачей. Врач:

- отбирает пациентов
- подает заявку
- направляет биоматериал

НЗС – наследственные заболевания сетчатки, NGS – секвенирование нового поколения

\*исследование проведено в Великобритании. \*\*Использованные изображения не являются изображениями реальных пациентов

1. Haddad MA, et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus. 2007;44:232-40. 2. Sahel et al. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2015; 3. RetNet. Summaries of Genes and Loci Causing Retinal Diseases. [Электронный ресурс] <https://sph.uth.edu/retnet/sum-dis.htm#D-graph> [Дата доступа 21.01.2021] 4. Willis et al. Br J Ophthalmol 2013;97:1148–1154. 5. EyeNet. Brave New world: Gene therapy for inherited retinal disease. [Электронный ресурс] <https://www.aao.org/Assets/befbfaef-a092-45b0-9883-c563331546aa/636649294795430000/July-2018-eye-net-supplement-pdf?inline=1> [Дата доступа 10.02.2021] 6. Rare Disease UK. The Rare Reality – an insight into the patient and family experience of rare disease. [Электронный ресурс] <https://www.rare-disease.org.uk/media/2361/patient-experiences-2015.pdf>. [Дата доступа 10.02.2021] 7. Combs et al. European Journal of Human Genetics 2013; 1209-1213. 8. Chung D, et al. Am J Ophthalmol. 2019; 199: 58-70. 9. Nunn. Orphanet Journal of Rare Diseases 2017;12:29

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий. Генетическое тестирование осуществляется лицензированными лабораториями.

228186/Reb/Al/06.21/0

ООО «Новartis Фарма», 125315, Москва, Ленинградский пр., д.70.  
Тел.: 8 (495) 967 12 70, факс: 8 (495) 969 21 60, [www.novartis.ru](http://www.novartis.ru)

NOVARTIS

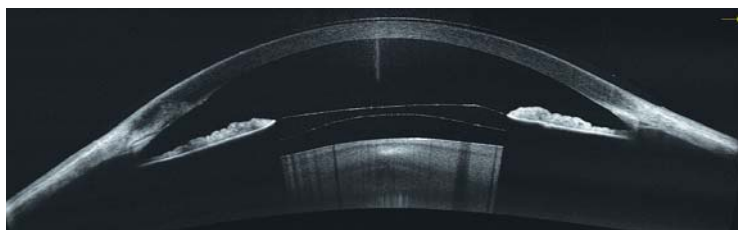
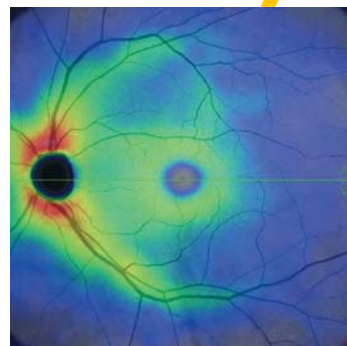
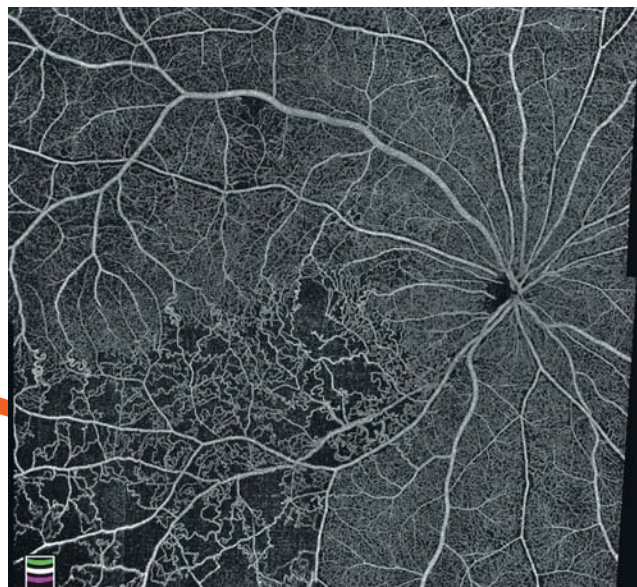
# SOLIX

## Оптический когерентный томограф нового поколения



- Повышенная скорость сканирования — 120 000 А-сканов в секунду
- Встроенная фундус-камера
- Программное обеспечение MCT (Motion Correction Technology) — алгоритмы сканирования для пациентов с плохой фиксацией взгляда
- Диапазон сканирования в режиме ангио-ОКТ — от 3x3 до 18x18 мм
- Размер зоны сканирования в аксиальном направлении — 6,25 мм

- Программа AngioAnalytics™ для количественного анализа сосудов сетчатки
- Полноразмерное сканирование передней камеры
- Оптическая пахиметрия, картирование эпителия и стромы роговицы в зоне диаметром 10 мм



Эксклюзивный дистрибьютор «Optovue» (США) в России и странах СНГ — фирма «Трейдомед Инвест»  
Информация предназначена для медицинских работников



отпуск без рецепта



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



отпуск без рецепта



отпуск по рецепту



отпуск по рецепту

## ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р. N002902/01

## АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ  
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Иммуномодулятор + блокатор H1-гистаминовых рецепторов
- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита

Рег. уд. ЛП-000656

## АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ  
интерферон альфа-2b + бетаметазон

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения

Рег. уд. ЛП-002999

## ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
гипромеллоза

- Лечение синдрома сухого глаза
- Устранение раздражения и усталости глаз
- Снятие напряжения глаз, вызванного работой за компьютером и вождением автомобиля

Рег. уд. ЛСР-001608/09

## ДЕКСАМЕТАЗОН ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
дексаметазона натрия фосфат

- Лечение аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита
- Лечение острых и хронических воспалительных заболеваний глаз
- Профилактика воспалений после оперативных вмешательств

Рег. уд. ЛП-002124

## ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ  
диклофенак натрия

- Лечение неинфекционных конъюнктивитов
- Лечение и профилактика воспаления при травмах, а также после операций на глазном яблоке
- Входящая в состав гипромеллоза оказывает смягчающее действие на эпителий, снижает местнораздражающий эффект диклофенака

Рег. уд. ЛС-000149