

РОССИЙСКИЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ журнал

Rossiiskij oftal'mologičeskij žurnal

Научно-практический журнал

Центральное рецензируемое издание

РОЖ 2021 Том 14 № 2

Выходит ежеквартально с сентября 2008 года

ROJ 2021 Vol. 14 No. 2

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 офтальмоэргоники ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

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

Карл П. Херборт мл. — профессор, д-р медицины, Центр специализированной офтальмологической помощи, клиника Моншвази 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 Н 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)

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-Черногрозская, д. 14/19

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

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

Информационная поддержка: www.organum-visus.ru

Типография ООО «Реальное Время»

Russian Ophthalmological Journal

Scientific Practical Journal

Central Reviewed Journal

POЖ 2021 Tom 14 № 2

A Quarterly Edition. Published since Sept. 2008

ROJ 2021 Vol. 14 No. 2

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).

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, <https://roj.igb.ru>

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

Information Support: www.organum-visus.ru

Printing Office: Real Time Ltd

ОГЛАВЛЕНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Е.Н. Калюжная, М.Н. Пономарева, И.М. Петров, Д.В. Карпова, Л.И. Гапон, Т.И. Петелина, Е.И. Ярославская.*
Влияние этиопатогенетической терапии на микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию 7
- М.О. Кириллова, А.Н. Журавлева, М.В. Зуева, И.В. Цепенко.*
Структурно-функциональные корреляции в препериметрической и начальной стадиях глаукомной оптической нейропатии 14
- П.М. Магеррамов.*
Распространенность болезней роговицы (по материалам амбулаторно-поликлинических учреждений города Баку) 23
- О.М. Филиппова, А.М. Бессмертный, М.Н. Кузин, С.Ю. Петров.*
Перспективы применения тонометра ТВГД-02 для ассистированного мониторинга внутриглазного давления в домашней практике 27
- С.В. Флора, Е.В. Ченцова, Е.Н. Иомдина.*
Кросслинкинг пластического материала «Биопласт» как средство повышения его биомеханической стабильности и эффективности кератопластики при язвах роговицы 36
- А.Ж. Фурсова, А.С. Дербенева, М.С. Тарасов, М.А. Васильева, Ю.А. Гамза, Н.В. Чубарь.*
Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты) 42
- Н.В. Ходжабекян, Е.П. Тарутта, А.Т. Ханджян, М.Д. Сенгаева, А.В. Иванова, К.Б. Летникова, А.С. Склярова.*
Ковариационный анализ результатов запланированной и фактически полученной гипокоррекции после эксимерлазерной хирургии у пациентов среднего возраста с миопической рефракцией 50

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- И.Э. Иошин.*
Особенности фактоэмульсификации и расчета интраокулярных линз у пациентов после кераторефракционных операций. Часть 1 55

- П.В. Макаров, А.О. Петрова, Е.В. Ченцова, О.Г. Оганесян, Ю.А. Серов, К.В. Луговкина.*
Случай спонтанного непроникающего кератопротезирования в процессе многоэтапной имплантации протеза Федорова — Зуева у пациента с тяжелым химическим ожогом глаз 59
- Quresh B. Maskati, Shalini Kumar, Vijaykumar Chaubey, Neelesh Katakwar, Siddhesh Sharma.*
Dry eye disease and associated factors in Kazakhstan and Uzbekistan 63
- Н.В. Нероева, В.В. Нероев, М.В. Рябина, А.Г. Кармокова, О.А. Лосанова.*
Смешанный (комбинированный) фенотип поздней стадии возрастной макулярной дегенерации 69
- С.В. Саакян, И.П. Хорошилова-Маслова, А.Г. Амирян, Г.П. Захарова, А.Ю. Цыганков, О.Г. Пантелева, М.Г. Жильцова.*
Клинико-морфологический анализ случая астроцитарной гамартмы сетчатки и зрительного нерва 76

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- Н.А. Гаврилова, Н.С. Гаджиева, А.В. Кузьмина.*
Применение оптической когерентной томографии у пациентов с соматотропинпродуцирующей аденомой гипофиза 81
- С.Ю. Казанова.*
Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике 85
- М.С. Кривошеева, Е.Э. Иойлева.*
Оптическая когерентная томография — ангиография как метод неинвазивной диагностики патологии микроциркуляторного русла зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки 90
- Т.Н. Малишевская, Т.Н. Киселева, А.С. Власова, Е.К. Елисеева.*
Влияние комбинации местных ингибиторов карбоангидразы и бета-адреноблокаторов на внутриглазное давление, зрительные функции и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой 96
- С.Г. Торопыгин, С.В. Назарова, Х. Даварах, А.Н. Маслов.*
Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: морфология наружных и внутренних слоев макулы. Часть 3 103
- Памяти профессора Александра Васильевича Свирина 110

CONTENTS

CLINICAL STUDIES

- E.N. Kalyuzhnaya, M.N. Ponomareva, I.M. Petrov, D.A. Karpova, L.I. Gapon, T.I. Petelina, E.I. Yaroslavskaya.*
Etiopathogenetic therapy effect on the microcirculation of the bulbar conjunctiva in patients with dyslipidemia after COVID-19 associated pneumonia 7
- M.O. Kirillova, A.N. Zhuravleva, M.V. Zueva, I.V. Tsapenko.*
Structural and functional correlations in the pre-perimetric and the initial stages of glaucomatous optic neuropathy 14
- P.M. Maharramov.*
Prevalence rate of cornea diseases according materials of outpatient facilities in Baku city..... 23
- O.M. Filippova, A.M. Bessmertny, M.N. Kuzin, S.Yu. Petrov.*
Prospects of using the TVGD-02 tonometer for assisted monitoring of intraocular pressure at home 27
- S.V. Flora, E.V. Chentsova, E.N. Iomdina.*
Crosslinking of the Bioplast plastic material as a means of increasing its biomechanical stability and the effectiveness of keratoplasty for corneal ulcers 36
- A.Zh. Fursova, A.S. Derbeneva, M.S. Tarasov, M.V. Vasil'eva, J.A. Gamza, N.V. Chubar.*
Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results) 42
- N.V. Khodzhabekyan, E.P. Tarutta, A.T. Khandzhyan, M.D. Sengaeva, A.V. Ivanova, K.B. Letnikova, A.S. Sklyarova.*
An ANCOVA analysis of the results of planned and actually obtained hypocorrection after excimer laser surgery in middle-aged patients with myopia 50

FOR OPHTHALMOLOGY PRACTITIONERS

- I.E. Ioshin.*
Phacoemulsification and calculation of intraocular lenses in patients given keratorefractive surgery. Part 1..... 55
- P.V. Makarov, A.O. Petrova, E.V. Chentsova, O.G. Oganessian, Y.A. Serov, K.V. Lugovkina.*
A case of spontaneous non-penetrating keratoprosthesis during multi-stage implantation of a Fedorov — Zuyev prosthesis in a patient with a severe chemical eye burn 59

- Q.B. Maskati, Sh. Kumar, V. Chaubey, N. Katakwar, S. Sharma.*
Dry eye disease and associated factors in Kazakhstan and Uzbekistan 63
- N.V. Neroeva, V.V. Neroev, M.V. Ryabina, A.G. Karmokova, O.A. Losanova.*
Mixed (combined) phenotype of the late stage of age-related macular degeneration..... 69
- S.V. Saakyan, I.P. Khoroshilova-Maslova, A.G. Amiryan, G.P. Zakharova, A.Yu. Tsygankov, O.G. Panteleeva, M.G. Zhiltsova.*
A clinical and morphological analysis of a retinal and optic nerve astrocytic hamartoma case 76

REVIEWS

- N.A. Gavrilova, N.S. Gadzhieva, A.V. Kuz'mina.*
Optical coherence tomography in patients with somatotropin-producing pituitary adenoma 81
- S.Yu. Kazanova.*
Adverse effects of prostaglandin analogues used in ophthalmological practice..... 85
- M.S. Krivosheeva, E.E. Ioyleva.*
Optical coherence tomography-angiography as a non-invasive method of pathology diagnosis of the microcirculatory bed of the optic nerve and macula..... 90
- T.N. Malishevskaya, T.N. Kiseleva, A.S. Vlasova, E.K. Eliseeva.*
Impact of combination of local carbonic anhydrase inhibitors and beta-blockers on intraocular pressure, visual functions and eye hemodynamics in primary open-angle glaucoma 96
- S.G. Toropygin, S.V. Nazarova, H. Dawarah, A.N. Maslov.*
Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: morphology of outer and inner layers of the macula. Part 3..... 103
- In memoriam of professor Alexander Vasilyevich Svirin 110**

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-7-13>



Влияние этиопатогенетической терапии на микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию

Е.Н.Калужная^{1, ✉}, М.Н. Пономарева², И.М. Петров², Д.В. Карпова², Л.И. Гапон¹, Т.И. Петелина¹, Е.И. Ярославская¹

¹ Тюменский кардиологический научный центр — филиал ФБГНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, 625026, Россия

² ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, Институт непрерывного профессионального развития, ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия

Цель работы — изучить особенности гемодинамики бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, на фоне этиопатогенетической терапии. **Материал и методы.** Проспективно обследовано 54 пациента (108 глаз) 61 ± 14 лет с документированным диагнозом «COVID-19-ассоциированная пневмония», имеющих дислипидемию, через 3 мес после выписки из стационара. Пациенты были разделены на две идентичные по полу и возрасту группы в зависимости от наличия/отсутствия метаболического синдрома. Этиотропная терапия проводилась в течение месяца и заключалась в системном назначении статинов, антиоксидантов — таблеток тиоктовой кислоты (Thioctic acid) и местных инстилляций 1%-ного раствора Эмоксипина® (Etoxipine) 3 раза в день, а также нестероидного противовоспалительного средства Броксинак® (Broxinas®) в виде глазных капель Bromfenacit 0,09 % по 1 капле 2 раза в день. **Результаты.** Выявлено улучшение (1) периваскулярных показателей у 54 % пациентов 1-й группы и 50 % пациентов 2-й группы; (2) формы сосудов — в 10 и 11 % наблюдений соответственно; (3) внутрисосудистых показателей — у 71 и 78 % соответственно. **Заключение.** Предложенная этиопатогенетическая терапия оказывает положительное влияние на состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при ее нарушениях.

Ключевые слова: микроциркуляция; COVID-19; дислипидемия; Броксинак®; тиоктовая кислота; Эмоксипин®

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Калужная Е.Н., Пономарева М.Н., Петров И.М., Карпова Д.В., Гапон Л.И., Петелина Т.И., Ярославская Е.И. Влияние этиопатогенетической терапии на микроциркуляцию бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 7-13. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-7-13>

Etiopathogenetic therapy effect on the microcirculation of the bulbar conjunctiva in patients with dyslipidemia after COVID-19 associated pneumonia

Elena N. Kalyuzhnaya^{1, 2✉}, Maria N. Ponomareva², Ivan M. Petrov², Darya A. Karpova², Lyudmila I. Gapon¹, Tatyana I. Petelina¹, Elena I. Yaroslavskaya¹

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, 111, Melnikaite St., Tyumen, 625026, Russia

² Tyumen State Medical University, Institute of Continuous Professional Development, 54, Odesskaya St., Tyumen, 625023, Russia

elena.kalujnaya@yandex.ru

Purpose: to study the hemodynamics of the bulbar conjunctiva in patients with dyslipidemia and a history of COVID-19 associated pneumonia who received etiopathogenetic therapy. **Material and methods.** 54 patients (108 eyes) aged 61 ± 14 with a documented diagnosis of COVID-19-associated pneumonia and dyslipidemia were prospectively examined 3 months after the discharge from hospital. Patients were divided into two groups, identical in gender and age, depending on the presence or absence of metabolic syndrome. For 1 month, both groups received etiotropic therapy: statins, antioxidants thioctic acid pills and topical antioxidant instillations (1 % solution of Emoxipine® three times a day, and instillations of NSAID Broxinac® (in the form of 0.09 % Bromfenacum eyedrops) 1 drop 2 times a day. **Results.** Improvement was achieved in perivascular parameters (of 54 % of patients of group 1 and 50 % of patients of group 2); in the shape of blood vessels (in 10 and 11 % of cases, respectively); intravascular parameters (in 71 and 78 %, respectively). **Conclusion.** The proposed etiopathogenetic therapy has a positive effect on the state of damaged bulbar conjunctiva microcirculation.

Keywords: microcirculation; COVID-19; dyslipidemia; Broxinac®, Thioctic acid; Emoxipine®

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: Kalyuzhnaya E.N., Ponomareva M.N., Petrov I.M., Karpova D.A., Gapon L.I., Petelina T.I., Yaroslavskaya E.I. Etiopathogenetic therapy effect on the microcirculation of the bulbar conjunctiva in patients with dyslipidemia after COVID-19 associated pneumonia. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 7-13. (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-7-13>

Бессимптомное течение тяжелой острой респираторной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome), по данным Роспотребнадзора, в России отмечается у 23 % пациентов, у 63 % есть проявления острой инфекции верхних дыхательных путей, у 14 % возникает пневмония. На сегодняшний день возбудитель инфекции коронавируса SARS-CoV-2 продолжает быть активным и вызывает новые случаи заболевания. Как вирус рибонуклеиновой кислоты (РНК), он обладает огромным потенциалом мутации и имеет возможность создавать подвиды, или варианты [1]. Чаще симптомы COVID-19 неспецифические: отмечается повышение температуры, общая слабость, сухой кашель, реже — головная боль, миалгия, насморк, чаще (в 30 % наблюдений) — диарея, практически у каждого второго в среднем через 8 дней развивается одышка [1, 2]. Однако характерным для клинического течения COVID-19 является наличие тяжелого острого респираторного синдрома с развитием микроангиопатии, гиперкоагуляционного синдрома (тромбозы и тромбоэмболии) и повреждением органов иммунной системы [1–3]. При этом «цитокиновый шторм» с активацией IL-6 стимулирует систему свертывания и подавляет фибринолитическую систему. Кроме того, вирус, воздействуя на стенку сосуда, приводит к прямому повреждению эндотелия (развитию эндотелиоза), что также индуцирует гиперкоагуляцию [1, 2].

Генерализованный эндотелиоз и последующая дисфункция микроциркуляции, которая наблюдается во многих органах и системах при COVID-19, является интересным предметом для изучения, особенно у пациентов с дислипидемией. Эндотелий в состоянии покоя обеспечивает антиаггезивный, противовоспалительный и антитромботический барьер, жизненно важный для поддержания гомеостаза. Данные современных исследований подтверждают, что COVID-19 сопровождается активацией эндотелия, повреждением гликокаликса и тяжелым поражением капилляров [4].

С учетом большой нагрузки на иммунную систему в период острого течения болезни и развития эндотелиоза важным является контроль за состоянием органов и систем в период реконвалесценции. К сожалению, данные проспективных наблюдений за пациентами пока немногочисленны, так как последствия этого заболевания на сегодня еще изучены недостаточно [5, 6]. Офтальмологические проявления, описанные в современной научной литературе, заключаются в появлении у пациентов ощущения инородного тела, слезотечения, при осмотре — хемоза, конъюнктивальной инъекции разной степени выраженности. Диагностируется чаще фолликулярный конъюнктивит, реже — кератоконъюнктивит [3–7]. Число пациентов, перенесших данную инфекцию, растет благодаря раннему выявлению заболевших, своевременному качественному

оказанию медицинской помощи. Последствия этого заболевания пока еще недостаточно изучены. Проспективное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19-ассоциированную пневмонию на фоне дислипидемии, с позиции комплексного мультидисциплинарного подхода оправданно и актуально. Анализ особенностей микроциркуляции бульбарной конъюнктивы с позиции маркера соматической либо офтальмологической патологии посвящено большое количество исследований [5, 8–10]. Наши исследования показали наличие микроангиопатии и гиперкоагуляционного синдрома с тромбозами бульбарной конъюнктивы в результате перенесенной инфекции у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией через 3 мес после выписки из стационара [5]. Изучение влияния этиопатогенетической терапии на состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у пациентов, имеющих в анамнезе COVID-19-ассоциированную пневмонию и дислипидемию, не проводилось. Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями (артериальная гипертензия — АГ, ишемическая болезнь сердца — ИБС), метаболическими изменениями организма (сахарный диабет — СД, метаболический синдром — МС) более подвержены возникновению осложнений на фоне выраженного эндотелиоза, в том числе в результате атеросклеротического поражения сосудов [11, 12]. Роль инфекции (бактериальной и вирусной) в развитии атеросклероза (как этиологического фактора) вызывает повышенный интерес на протяжении нескольких десятилетий [13, 14]. По мнению В.Н. Титова, этиологическим фактором атеросклероза чаще может являться инфекция, реже генетические факторы [15, 16]. Таким образом, этиотропная терапия у данной категории пациентов должна быть направлена на нормализацию показателей липидограммы путем назначения статинов, уменьшение проявлений эндотелиоза за счет применения антиоксидантов и воспаления с помощью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) [17].

ЦЕЛЬ исследования — изучить особенности гемодинамики бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, на фоне этиопатогенетической терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 54 пациента (108 глаз) 61 ± 14 лет, в том числе 36 мужчин и 18 женщин, с документированным диагнозом «COVID-19-ассоциированная пневмония на фоне дислипидемии», через 3 мес после выписки из стационара, давшие информированное согласие на участие в исследовании. Пациенты консультированы терапевтом, кардиологом, офтальмологом, врачом функциональной диагностики. Критерием включения в исследование было наличие в анамнезе COVID-19-ассоциированной пневмонии, дислипидемии. Критериями исключения являлись травма органа зрения, хроническое воспаление сосудистой оболочки, сетчатки и зрительного нерва в анамнезе, не ассоциированное с COVID-19, наследственная патология органа зрения (сетчатки и зрительного нерва). Пациенты были разделены на 2 группы по 27 человек (18 мужчин и 9 женщин) в зависимости от наличия метаболического синдрома (1-я группа) либо его отсутствия (2-я группа). Офтальмологическое обследование включало визометрию в стандартных условиях освещенности, статическую и кинетическую периметрию, биомикроскопию, прямую и обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, осмотр глазного дна с помощью бинокулярного офтальмоскопа и линзы Гольдмана, тонометрию по

Маклакову. Микрососуды бульбарной конъюнктивы исследовали при помощи щелевой лампы (Slim Lamp SL-45) с использованием CMOS-видеокамеры (5Мр). Отмечали следующие периваскулярные изменения:

— единичные патологические очаги микрозастоя (ПОМ), распространенный отек (РО), единичные геморагии (ЕГ);

— изменения формы сосудов: уменьшение артерио-венозного соотношения (АВС) более 1/3, патологическую извитость вен (ПИБ), аневризмы (А) в венах и капиллярах, наличие зон запустевания (ЗЗ), формирование сетчатой структуры (СС);

— внутрисосудистые изменения: сладж-феномен (СФ).

Глазничная артерия (ветвь внутренней сонной артерии) обеспечивает кровоснабжение переднего отдела бульбарной конъюнктивы посредством артериальных дуг верхнего и нижнего века, передних ресничных артерий. Поэтому, помимо стандартного офтальмологического обследования, всем больным проводилось ЦДК глазной артерии (ГА) с помощью ультразвукового диагностического прибора VIVID S70 (General Electric) и линейного датчика с частотой от 3 до 8 МГц. Определяли индексы, характеризующие разные свойства кровотока в артерии: пульсаторный индекс (PI), косвенно отражающий состояние сопротивления кровотоку, и индекс резистентности (RI), показывающий состояние тонуса сосудов и уровень кровенаполнения сосудов микроциркуляторного русла.

При визуальной оценке сосудистого русла каротидного бассейна учитывали подвижность сосудистой стенки (ригидность, гиперпульсация), проходимость сосуда (проходим, окклюзирован), диаметр сосуда (нормальный, уменьшенный, увеличенный). В норме просвет сосуда имеет равномерный диаметр, ниже эхогенности окружающих тканей отчетливо видна внутренняя поверхность интимы. Оценивалось состояние комплекса интима-медиа (КИМ): плотность, толщина (ТКИМ), форма поверхности, однородность. ТКИМ в норме составляет не более 1 мм. Отмечали также наличие изменений внутри сосуда, в частности атеросклеротические бляшки (АСБ) общей сонной артерии (ОСА).

Биохимический анализ крови включал следующие показатели: общий холестерин (ОХ), липопротеиды высокой плотности (ЛПВП), липопротеиды низкой плотности (ЛПНП), липопротеиды особо низкой плотности (ЛПОНП), триглицериды (ТГ). Для оценки риска развития сердечно-сосудистых заболеваний рассчитывался коэффициент атерогенности (КА) фракций липидов по формуле: $КА = (ОХ - ЛПВП) / ЛПВП$.

Этиотропная терапия заключалась в назначении статинов (в зависимости от целевых показателей) [12], антиоксидантов *per os* (тиоктовая кислота 600 мг 1 раз в день), дополнительно в оба глаза инстилляций НПВС (Броксинак® (Broxinac®) капли глазные 0,09 % (Bromfenacum) по 1 капле 2 раза в день и антиоксидантов — местно 1 % раствор Эмоксипина® (Emoxipine®) 3 раза в день в течение месяца [17].

Статистическую обработку результатов лабораторного обследования осуществляли на основании пакета программ STATISTIC 23.0. Уровни определяемых показателей описывали на основании медианы и интерквартильного размаха (Me [25 %; 75 %]). Достоверность различий показателей между группами оценивали непараметрическими методами. Значимыми считались различия при $p < 0,05$. При выявлении связей между исследуемыми тестами применяли корреляционный анализ по методу Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ показателей соматического статуса пациентов выявил тенденцию к повышению возраста и достоверное ($p < 0,05$) увеличение индекса массы тела (ИМТ) в 1-й группе по сравнению со 2-й группой. По данным многочисленных исследований, есть основания утверждать, что нормализация липидного обмена является одной из основных задач терапии сосудистой патологии бульбарной конъюнктивы при дислипидемии [12]. Изучение выраженности дислипидемии в группах показало большой размах значений липидного спектра, что вызвано его компенсацией статинами у ряда пациентов, принимающих препараты данной группы, либо отсутствием базисной терапии дислипидемии. Средние значения показателей липидного спектра (табл. 1, 2) находятся в пределах целевых уровней холестерина (согласно Рекомендации Европейского общества кардиологов (ESC) и Европейского общества атеросклероза (EAS) по диагностике и лечению дислипидемий, 2019).

Результаты нашего исследования показали, что в структуре липидограммы пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию, наиболее выраженные изменения относятся к показателям ОХ и ЛПНП, которые находятся на верхней границе целевых уровней.

Исследование кровотока в каротидных артериях позволило диагностировать атеросклеротические изменения у 37 % пациентов 1-й и 63 % пациентов 2-й группы (АСБ ОСА) (табл. 3).

По данным доплеровских методов исследования ГА, у пациентов 1-й и 2-й групп отмечается тенденция к повышению показателей RI и PI в ГА, свидетельствующих о повышении сопротивления кровотоку и увеличении вазорезистентности в сосуде у пациентов с наличием атеросклеротических изменений ОСА (присутствие АСБ и увеличение показателя ТКИМ) (табл. 4, 5). Средние показатели в обеих группах находятся в пределах возрастной нормы.

Таблица 1. Уровни определяемых показателей липидного обмена у пациентов 1-й группы (n = 27)
Table 1. Levels of detectable indicators of lipid metabolism in patients of group 1 (n = 27)

Показатели Indicators	Минимум Min	Максимум Max	Среднее Average	Среднеквадратичное отклонение Mean square deviation
ОХ TC	3,18	7,87	5,4889	1,18343
ЛПВП HDL	0,8	3,1	1,351	0,4976
ЛПНП LDL	1,46	5,55	3,2867	1,02213
ЛПОНП VLDL	0,05	4,1	0,8915	0,78143
ТГ TG	0,1	9,02	1,9604	1,71833
КА AC	2,98	1,54	3,06	—

Примечание. Здесь и в таблице 2: ОХ — общий холестерин, ЛПВП — липопротеиды высокой плотности, ЛПНП — липопротеиды низкой плотности, ЛПОНП — липопротеиды особо низкой плотности, ТГ — триглицериды, КА — коэффициент атерогенности = (ОХ – ЛПВП) / ЛПВП.

Note. Here and in the table 2: TC — total cholesterol, HDL — high density lipoproteins, LDL — low density lipoproteins, VLDL very low-density lipoproteins, TG — triglycerides, AC — atherogenic coefficient = (TC – HDL) / HDL.

Таблица 2. Уровни определяемых показателей липидного обмена у пациентов 2-й группы (n = 27)
Table 2. Levels of detectable indicators of lipid metabolism in patients of group 2 (n = 27)

Показатели Indicators	Минимум Min	Максимум Max	Среднее Average	Среднеквадратичное отклонение Mean square deviation
ОХС TC	2,4	9,15	5,3007	1,66169
ЛПВП HDL	0,89	2,53	1,407	0,41124
ЛПНП LDL	0,89	6,72	3,2544	1,4091
ЛПОНП VLDL	0,28	1,46	0,5911	0,27493
ТГ TG	0,62	3,22	1,3056	0,60301
КА AC	1,70	2,62	2,77	—

Таблица 3. Атеросклеротические изменения у пациентов 1-й и 2-й группы
Table 3. Atherosclerotic changes in patients of groups 1 and 2

Группа Group	Встречаемость Occurrence		Процент от общего числа Percentage of the total number	
	наличие АСБ presence of ASP	отсутствие АСБ absence of ASP	наличие АСБ presence of ASP	отсутствие АСБ absence of ASP
1-я	10	17	37	63
2-я	17	10	63	37

Примечание. АСБ — атеросклеротические бляшки.

Note. ASP — atherosclerotic plaques.

Таблица 4. Уровни определяемых показателей кровотока ГА у пациентов 1-й группы
Table 4. Levels of detectable blood flow parameters of OA in patients of group 1

Показатели Indicators	Минимум Min	Максимум Max	Среднее Average	Стандартное отклонение St. deviation
ОХ ТС	0,95	1,57	1,1919	0,12453
ГА OD RI OA OD RI	0,64	0,88	0,7481	0,04985
ГА OS PI OA OS PI	0,96	1,47	1,1900	0,12137
ГА OS RI OA OS RI	0,63	0,85	0,7530	0,05090

Примечание. Здесь и в таблице 5: ОХ — общий холестерин, ГА — глазничная артерия, RI — индекс резистентности, PI — пульсаторный индекс.

Note. Here and in the table 5: TC — total cholesterol, OA — ophthalmic artery, RI — resistance index, PI — pulsatory index.

Таблица 5. Уровни определяемых показателей кровотока ГА у пациентов 2-й группы
Table 5. Levels of detectable blood flow parameters of OA in patients of group 2

Показатели Indicators	Минимум Min	Максимум Max	Среднее Average	Стандартное отклонение St. deviation
ОХ ТС	0,87	1,39	1,1533	0,13817
ГА OD RI OA OD RI	0,60	0,82	0,7285	0,05510
ГА OS PI OA OS PI	0,92	1,39	1,1656	0,09585
ГА OS RI OA OS RI	0,65	0,82	0,7381	0,03903

Анализ снимков микроциркуляторного русла (МЦР) бульбарной конъюнктивы пациентов при первичном обращении выявил нарушение архитектоники МЦР: наличие периваскулярных изменений, формы сосудов и внутрисосудистые изменения (рис. 1, 2).

В 1-й группе выявлена тенденция к уменьшению геморрагических проявлений, но рост изменений формы сосудов (наличие А и СС), что связано, с нашей точки зрения, с нарушением толерантности к глюкозе и более выраженными изменениями в организме. У пациентов 2-й группы выяв-

лена тенденция к увеличению ЗЗ, что может быть связано с частотой атеросклеротических изменений сосудов (АСБ, увеличение ТКИМ).

Таким образом, у пациентов обеих групп наблюдались гемодинамические нарушения бульбарной конъюнктивы на фоне тенденции к изменению структуры дислипидограммы (повышения ОХ, холестерина ЛПНП), показателей центрального и регионального кровотока с атеросклеротическими проявлениями (наличие АСБ, увеличение ТКИМ).

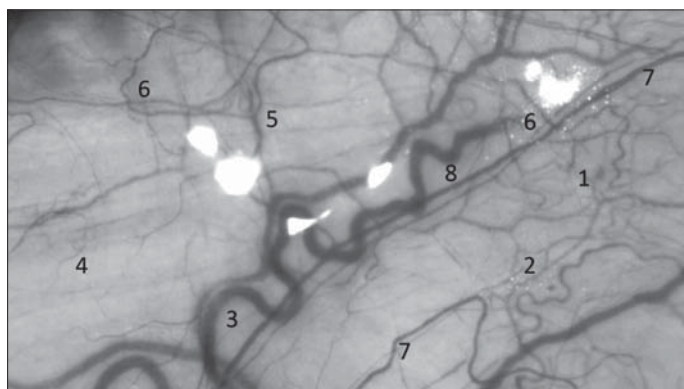


Рис. 1. Биомикроскопия конъюнктивы пациентки Д., 62 года. 1 — периваскулярный отек, 2 — единичная геморрагия, 3 — уменьшение артериовенозного соотношения более чем на 1/4, 4 — зоны запустевания, 5 — аневризмы в венах и капиллярах, 6 — микро тромбоз, 7 — патологическая извитость вен, неравномерный калибр, 8 — коллатеральные сосуды конъюнктивы

Fig. 1. Biomicroscopy of the conjunctiva of patient D., 62 years: 1 — perivascular edema, 2 — single hemorrhage, 3 — decrease in the arteriovenous ratio of more than 1/4, 4 — areas of desolation, 5 — venules and capillaries aneurysms, 6 — micro thrombosis, 7 — pathological tortuosity of the veins, uneven caliber, 8 — collateral vessels of the conjunctiva

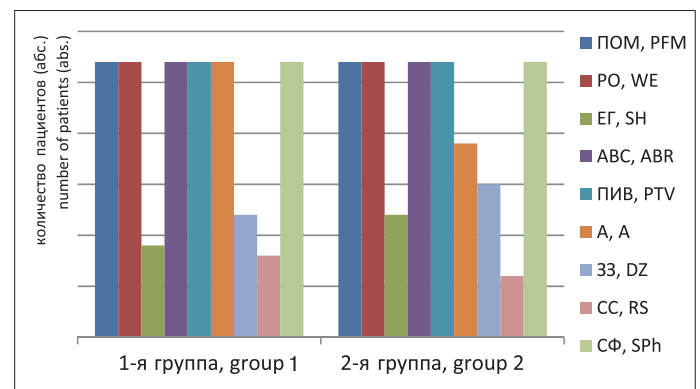


Рис. 2. Состояние микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы пациентов до лечения. Здесь и на рисунке 3: ПОМ — патологические очаги микрозастоя, РО — распространенный отек, ЕГ — единичные геморрагии; АВС — артериовенозное соотношение, ПИВ — патологическая извитость вен, А — аневризмы в венах и капиллярах, ЗЗ — зона запустевания, СС — сетчатая структура; СФ — сладж-феномен

При осмотре через месяц после лечения отмечено снижение гемодинамических нарушений бульбарной конъюнктивы и выраженности их проявлений у пациентов обеих групп (рис. 3). Детальный анализ изменений микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у пациентов 1-й и 2-й групп выявил улучшение показателей периваскулярных изменений (ПОМ, РО, ЕГ) у 54 и 50 % соответственно; изменение формы сосудов (АВС, ПИВ, А, ЗЗ, СС) в 10 и 11 % соответственно; внутрисосудистые изменения (СФ) — у 71 и 78 % соответственно.

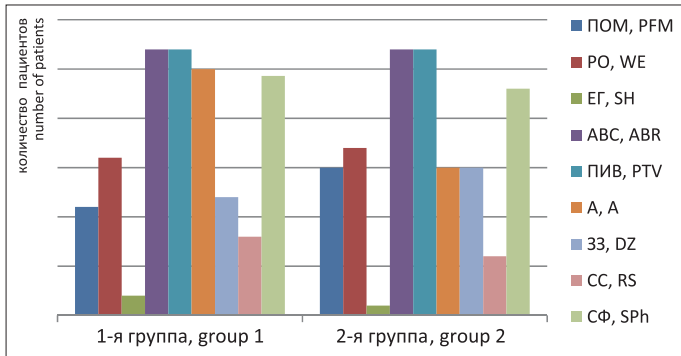


Рис. 3. Состояние микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы пациентов после лечения
Fig. 3. Conditions of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva in patients after treatment

Адекватный ответ состояния микроциркуляции бульбарной конъюнктивы на терапию в виде улучшения периваскулярных и сосудистых показателей связан с назначением антиоксидантов системно и местно (тиоктовая кислота *per os* и раствор Эмоксипин® 1 %). Роль бромфенака 0,09 % в данном случае заключается в антиагрегантной, противовоспалительной и противоотечной терапии при кратности закапывания препарата 2 раза в день. Относительно низкие показатели изменений формы сосудов в исследуемых группах, с нашей точки зрения, связаны с наличием хронического эндотелиоза вследствие сочетания соматических хронических заболеваний и дислипидемии. Поэтому назначение базовой терапии статинами должно быть более длительным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показана эффективность этиопатогенетической терапии, включающей назначение антиоксидантов системно и местно, а также местное использование НПВС на фоне коррекции липидного обмена статинами, при нарушении микроциркуляции бульбарной конъюнктивы у пациентов с дислипидемией, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. При этом таблетки тиоктовой кислоты (Thioctic acid) 600 мг применяются один раз в день, инстилляций 1 % раствора метилэтилпиридинола (Эмоксипин®) капли глазные 1 % 3 раза в день, раствора бромфенака (Броксинак®) капли глазные 0,09 % 2 раза в день в течение месяца. Прием статинов должен быть более длительным.

Литература/References

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 7 (03.06.2020). (Электронный ресурс). [The provisional guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 7 (03.06.2020). (Electronic resource) (in Russian)]. https://static-0.rosminzdrav.ru/system/attachments/attachments/000/050/584/original/03062020_%D0%9CR_COVID-19_v7.pdf
2. Chan J.F., Kok K.H., Zhu Z., et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia

- after visiting Wuhan [published correction appears in Emerg. Microbes Infect. 2020 Dec; 9 (1): 540]. Emerg. Microbes Infect. 2020; 9 (1): 221–36. Published 2020 Jan 28. doi:10.1080/22221751.2020.1719902
3. Al-Sharif E., Strianese D., AlMadhi N.H., et al. Ocular tropism of coronavirus (CoVs): a comparison of the interaction between the animal-to-human transmitted coronaviruses (SARS-CoV-1, SARS-CoV-2, MERS-CoV, CoV-229E, NL63, OC43, HKU1) and the eye. Int. Ophthalmol. 2020; 10.1007/s10792-020-01575-2. doi: 10.1007/s10792-020-01575-2
4. Rovas A., Osiaevii I., Buscher K., et al. Microvascular dysfunction in COVID-19: the MYSTIC study. Angiogenesis. 2020; 1-13. doi:10.1007/s10456-020-09753-7
5. Калюжная Е.Н., Пономарева М.Н., Петров И.М. и др. Офтальмологические изменения у пациентов, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. Медицинская наука и образование Урала. 2020; 21, 4 (102): 117–21. [Kalyuzhnaya E.N., Ponomareva M.N., Petrov I.M., et al. Ophthalmological changes in patients with COVID-19 associated pneumonia. Medical science and education of the Urals. 2020; 21, 4 (102): 117–21 (in Russian)].
6. Газизова И.Р., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. Клиническая офтальмология. 2020; 2: 92–6. [Gazizova I.R., Desheva Yu.A., Gavrilova T.V., Chereshev V.A. Prevalence of conjunctivitis in patients with new coronavirus infection (COVID-19) and preventive measures. Clinical ophthalmology. 2020; 2: 92–6 (in Russian)]. doi: 10.32364/2311-7729-2020-2-92-96
7. Grajewski R.S., Rokohl A.C., Becker M., et al. A missing link between SARS-CoV-2 and the eye?: ACE2 expression on the ocular surface J. Med. Virol. 2020; 10.1002/jmv.26136. doi:10.1002/jmv.26136
8. Сафонова Т.Н., Луцевич Е.Э., Кинтухина Н.П. Изменение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (2): 90–5. [Safonova T.N., Lutsevich E.E., Kintukhina N.P. Microcirculatory changes in bulbar conjunctiva in various diseases. Vestnik oftal'mologii. 2016; 132 (2): 90–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132290-95>
9. Рябцева А.А., Исакова З.Ж., Неретин В.Я., Исакова Е.В. Состояние микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при комплексном лечении у больных с хронической ишемией головного мозга при сахарном диабете. Клиническая офтальмология. 2001; 2 (4): 156–8. [Ryabtseva A.A., Isakova Z.Zh., Neretin V.Ya., Isakova E.V. The state of microcirculation of the bulbar conjunctiva in complex treatment of patients with chronic brain ischemia in diabetes mellitus. Clinical ophthalmology. 2001; 2 (4): 156–8 (in Russian)].
10. Черток В.М., Невзорова В.А., Савченко А.К., Мирошниченко О.В., Ларюшккина А.В. Возрастные особенности организации микроциркуляторного русла бульбарной конъюнктивы. Тихоокеанский медицинский журнал. 2020; (3): 57–61. [Chertok V.M., Nevzorova V.A., Savchenko A.K., Miroshnichenko O.V., Laryushkina A.V. Age-related features of the organization of the microcirculatory bed of the bulbar conjunctiva. Pacific medical journal. 2020; (3): 57–61 (in Russian)]. <https://doi.org/10.34215/1609-1175-2020-3-57-61>
11. Полонецкий О.Л., Полонецкий Л.З. Дисфункция эндотелия и атеросклероз. Медицинские новости. 2012; 6: 6–11. [Polonetsky O.L., Polonetsky L.Z. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. Medical news. 2012; 6: 6–11 (in Russian)].
12. Пономарева М.Н., Кляшев С.М., Кляшева Ю.М., Кастро Моралес К.А. Диагностика и лечение офтальмопатий при дислипидемиях у лиц пожилого возраста. Тюмень: РИЦ «Айвекс»; 2020. [Ponomareva M.N., Klyashev S.M., Klyasheva Yu.M., Castro Morales K.A. Diagnosis and treatment of ophthalmopathies in dyslipidemia in the elderly. Tyumen: RIC "Iveks"; 2020 (in Russian)].
13. Gupta S. Camm J. Chronic infection in the etiology of atherosclerosis - the case for Chlamydia pneumoniae. Clin. Cardiol. 1997 Oct; 20 (10): 829–36. doi: 10.1002/clc.4960201008
14. Sung J.J., Sanderson J.E. Hyperhomocysteinaemia, Helicobacter pylori, and coronary heart disease. Heart. 1996 Oct; 76 (4): 305–7. doi: 10.1136/hrt.76.4.305
15. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса. Российский кардиологический журнал. 1999; 5: 3–10. [Titov V.N. Commonality of atherosclerosis and inflammation: the specificity of atherosclerosis as an inflammatory process. Russian journal of cardiology. 1999; 5: 3–10 (in Russian)].
16. Титов В.Н. Первичные и вторичные атеросклероз, атероматоз и атеротромбоз. Москва: Триада; 2008. [Titov V.N. Primary and secondary atherosclerosis, atheromatosis and atherothrombosis. Moscow: Triada; 2008 (in Russian)].
17. Пономарева М.Н., Петров И.М., Калюжная Е.Н. Способ комплексного лечения нарушения гемодинамики бульбарной конъюнктивы у лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию. Заявка на изобретение № 2021101386 от 23.01.2021. [Ponomareva M.N., Petrov I.M., Kalyuzhnaya E.N. Method of complex treatment of bulbar conjunctiva hemodynamic disorders in patients with COVID-19 associated pneumonia. Application for invention No. 2021101386; 23.01.2021 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: Е.Н. Калюжная — осмотр пациентов, сбор и обработка материала, написание текста, подготовка иллюстраций; М.Н. Пономарева — концепция, дизайн исследования, научное редактирование; И.М. Петров — научное редактирование; Д.А. Карпова — сбор и обработка материала, подготовка иллюстраций; Л.И. Гапон — научное редактирование, оформление библиографии; Т.И. Петелина — осмотр пациентов, сбор и обработка материала.

Authors' contribution: E.N. Kalyuzhnaya — examination of patients, collection and processing of the data, article writing, preparation of illustrations; M.N. Ponomareva — concept, research design, scientific editing; I.M. Petrov — scientific editing; D.A. Karpova — collection and processing of the data, preparation of illustrations; L.I. Gapon — scientific editing, bibliography design; T.I. Petelina — examination of patients, data collection and processing; E.I. Yaroslavskaya — examination of patients, data collection and processing.

Поступила: 12.02.2021. Переработана: 03.03.2021. Принята к печати: 23.03.2021

Originally received: 12.02.2021. Final revision: 03.03.2021. Accepted: 23.03.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ Тюменский кардиологический научный центр — филиал ФБГНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», ул. Мельникайте, д. 111, Тюмень, 625026, Россия

² ФГБОУ ВО «Тюменский ГМУ» Минздрава России, Институт непрерывного профессионального развития, ул. Одесская, д. 54, Тюмень, 625023, Россия

Елена Николаевна Калюжная — лаборант-исследователь отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии (НОКК)¹, аспирант кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии Института непрерывного профессионального развития²

Мария Николаевна Пономарева — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии²

Иван Михайлович Петров — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой медицинской информатики и биологической физики с сетевой секцией биоэтики ЮНЕСКО²

Дарья Александровна Карпова — клинический ординатор кафедры хирургических болезней с курсами эндоскопии и офтальмологии²

Людмила Ивановна Гапон — д-р мед. наук, профессор, заведующая научным отделом клинической кардиологии¹

Татьяна Ивановна Петелина — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения артериальной гипертензии и коронарной недостаточности научного отдела клинической кардиологии (НОКК), заведующая лабораторией клинико-диагностических и молекулярно-генетических исследований НОКК, заместитель директора по научной работе¹

Елена Ильинична Ярославская — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории инструментальной диагностики научного отдела инструментальных методов исследования (ЛИД НОИМИ), заведующая ЛИД НОИМИ¹

Для контактов: Елена Николаевна Калюжная,
elena.kalujnaya@yandex.ru

¹ Tyumen Cardiology Research Center, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, 111, Melnikayte st., Tyumen, 625026, Russia

² FSBIH Tyumen State Medical University, Institute of Continuous Professional Development, 54, Odessa St., Tyumen, 625023, Russia

Elena N. Kalyuzhnaya — laboratory assistant-researcher of the department of arterial hypertension and coronary insufficiency of the scientific department of clinical cardiology¹, post-graduate student of the Department of Surgical Diseases with courses in Endoscopy and Ophthalmology²

Maria N. Ponomareva — Dr. of Med. Sci., associate professor, professor of the department of surgical diseases with courses of endoscopy and ophthalmology²

Ivan M. Petrov — Dr. of Med. Sci., associate professor, head of the department of medical informatics and biological physics with the UNESCO bioethics network section²

Darya A. Karpova — clinical resident of the department of surgical diseases with courses in endoscopy and ophthalmology²

Lyudmila I. Gapon — Dr. of Med. Sci., professor, head of the scientific department of clinical cardiology¹

Tatyana I. Petelina — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the department of arterial hypertension and coronary insufficiency of the scientific department of clinical cardiology (SDCC), head of the laboratory of clinical diagnostic and molecular-genetic research of SDCC, deputy director for scientific work¹

Elena I. Yaroslavskaya — Dr. of Med. Sci., leading researcher of the laboratory of instrumental diagnostics of the scientific department of instrumental research methods (LID SDIRM), head of the LID SDIRM¹

Contact information: Elena N. Kalyuzhnaya,
elena.kalujnaya@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22>

Структурно-функциональные корреляции в препериметрической и начальной стадиях глаукомной оптической нейропатии

М.О. Кириллова, А.Н. Журавлева, М.В. Зуева[✉], И.В. Цапенко

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

Цель — изучить морфофункциональные взаимосвязи в ранней и доклинической диагностике глаукомной оптической нейропатии по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) сетчатки и электрофизиологических исследований (ЭФИ). **Материал и методы.** В двух клинических группах: (I) 35 человек (60 глаз) 49–70 лет (средний возраст — $58,0 \pm 5,3$ года) с подозрением на глаукому и (II) 21 человек (30 глаз) 46–68 лет (средний возраст — $61,0 \pm 4,8$ года) с начальной первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), а также в группе сравнения: 36 относительно здоровых лиц (41 глаз) 54–70 лет (средний возраст — $62,0 \pm 4,5$ года) — выполнена спектральная ОКТ (OCT Spectralis, Heidelberg Engineering, Германия). Оценивали толщину перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (пСНВС), минимальную ширину нейроретинального пояса (НРП), толщину слоев сетчатки в макулярной области, составляющих комплекс ганглиозных клеток (КГК). Для выявления корреляций между данными ОКТ и ЭФИ использовали корреляционный анализ по Спирмену. **Результаты.** У пациентов с подозрением на глаукому изменения параметров транзистентной паттерн-электроретинографии (ПЭРГ) коррелировали с истончением СНВС в макулярной области, внутреннего плексиформного слоя (ВПС) и слоя ганглиозных клеток (ГК) парафовеолярно. В перифовеолярной области подобные корреляции не обнаружены. У пациентов с начальной глаукомой изменения слоев КГК сетчатки отмечены в верхних, нижних и височных квадрантах, в то время как носовые и центральные оставались интактными во всех трех слоях КГК (СНВС, ГК и ВПС). У пациентов с подозрением на глаукому статистически значимые отклонения толщины пСНВС от нормальных величин отсутствовали, в то время как минимальная ширина НРП существенно отличалась от группы сравнения. Наибольшее количество корреляционных взаимосвязей обнаружено между параметрами ЭФИ и толщиной пСНВС. У больных с начальной стадией ПОУГ отмечалось достоверное увеличение толщины СНВС в височном квадранте парамакулярной области сетчатки. **Заключение.** Обнаружены специфические сочетания изменений структурных параметров сетчатки и диска зрительного нерва, а также временных и амплитудных показателей ПЭРГ и фотопического негативного ответа, которые позволяют использовать их в качестве комбинированных маркеров ранней и доклинической диагностики ПОУГ.

Ключевые слова: доклиническая диагностика; подозрение на глаукому; начальная первичная открытоугольная глаукома; электрофизиологические исследования; оптическая когерентная томография сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Кириллова М.О., Журавлева А.Н., Зуева М.В., Цапенко И.В. Структурно-функциональные корреляции в препериметрической и начальной стадиях глаукомной оптической нейропатии. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 14-22. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22>

Structural and functional correlations in the pre-perimetric and the initial stages of glaucomatous optic neuropathy

Maria O. Kirillova, Anastasiya N. Zhuravleva, Marina V. Zueva✉, Irina V. Tsapenko

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

Purpose: to study morphological and functional relationships in the early and preclinical diagnosis of glaucomatous optical neuropathy based on optical coherence tomography (OCT) of the retina and the data of electrophysiological research. **Material and methods.** Two clinical groups: (I) 35 patients (60 eyes) aged 49–70 (ave. 58.0 ± 5.3 yrs) with suspected glaucoma and (II) 21 patients (30 eyes) aged 46–68 (ave. 61.0 ± 4.8 yrs) with initial primary open-angle glaucoma (POAG), and a comparison group consisting of 36 relatively healthy subjects (41 eyes) aged 54–70 (ave. 62.0 ± 4.5 yrs), were subjected to spectral OCT by OCT Spectralis (Heidelberg Engineering, Germany). The thickness of the peripapillary layer of retinal nerve fibers (pRNFL), the minimum rim width (MRW), and the thickness of the retinal layers in the macular region that make up the ganglion cell complex (GCC) were evaluated. Spearman correlation analysis was used to identify correlations between OCT and electroretinography (ERG) data. **Results.** In patients with suspected glaucoma, changes in the parameters of transient pattern-ERG correlated with RNFL thinning in the macular region, inner plexiform layer (IPL), and ganglion cell layer (GCL) in the parafoveal area. In patients with initial glaucoma, changes in the retinal GCL were detected for the upper, lower, and temporal quadrants, while the nasal and central quadrants remained intact in all three GCC layers (RNFL, GCL, and IPL). In patients with suspected glaucoma, no statistically significant changes in the thickness of the pRNFL as compared with the norm were detected. Yet the MRW differed significantly from the comparison group. The highest number of correlations was found between the parameters of the ERGs and the thickness of the pRNFL. In patients with the initial stage of POAG, there was a significant increase in the thickness of RNFL in the temporal quadrant of the paramacular region. In our opinion, this phenomenon may be associated with the development of reactive gliosis being the reaction of neuroglia in response to changes in vascular and/or dystrophic homeostasis. **Conclusion.** Specific combinations of changes in the structural parameters of the retina and optic nerve head and the temporal and amplitude indices of the PERG and photopic negative response have been found, justifying their use as combined markers of early and preclinical diagnosis of POAG.

Keywords: preclinical diagnosis; suspected glaucoma; initial primary open-angle glaucoma; electrophysiological examinations; optical coherence tomography of the retina

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: Kirillova M.O., Zhuravleva A.N., Zueva M.V., Tsapenko I.V. Structural and functional correlations in the pre-perimetric and the initial stages of glaucomatous optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 14-22 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-14-22>

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) — распространенное во всем мире, инвалидизирующее по зрению нейродегенеративное заболевание [1]. Клинически ПОУГ проявляется через много лет после начала патологического процесса при гибели большей части ганглиозных клеток (ГК) сетчатки. Выявленные с помощью современных диагностических технологий, таких как компьютерная периметрия (КП) и структурная визуализация сетчатки, казалось бы, ранние глаукомные изменения являются на самом деле результатом уже произошедшей к этому времени гибели нейронов. Уровень пороговой дегенерации, после которого наступают зрительные симптомы повреждения нервных волокон, — это потеря более 40 % нейронов [2]. Потеря значительной части нейронов в дальнейшем и обуславливает прогредиентное течение глаукомного процесса. В настоящее время отсутствуют конкретные рекомендации о необходимости проведения у пациентов с диагнозом «подозрение на глаукому» дополнительных диагностических исследований для выявления доклинической стадии глаукомной оптической нейропатии (ГОН), а также критерии доклинической диагностики.

К объективным современным технологиям, позволяющим с высокой точностью оценивать *in vivo* доклинические и ранние клинические изменения параметров структуры и функции, относятся оптическая когерентная томография (ОКТ) и электрофизиологические исследования (ЭФИ). Не так давно в качестве дополнительного метода к исследованию диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (пСНВС) при подозрении на глаукому было предложено использовать исследование комплекса ганглиозных клеток (КГК) макулярной области с помощью ОКТ спектрального домена [3]. Данные многочисленных наблюдений подтверждают высокую способность метода идентифицировать раннюю глаукому до появления изменений в поле зрения [4]. Исследования толщины слоев КГК сетчатки и показателей ЭФИ дают специфическую информацию о нейронной активности и функциональной связанности на различных уровнях организации зрительной системы. Это особенно важно для получения новых представлений о ранних признаках глаукомного процесса, так как все больше данных свидетельствует о вовлечении в глаукомный процесс всего зрительного пути [5–7].

ЭФИ играют существенную роль как в изучении, так и в понимании глаукомного процесса. Показано, что параметры паттерн-ЭРГ (ПЭРГ) и фотопического негативного ответа (ФНО) изменяются у пациентов с офтальмогипертензией [8], подозрением на глаукому и ранней глаукомой [9]. Снижение внутриглазного давления (ВГД) сопровождается возрастанием амплитуды ПЭРГ [10] и ФНО [11], что говорит об их способности измерять обратимые нарушения функции ГК сетчатки. В предыдущих исследованиях нами была показана достоверная клиническая значимость временных и амплитудных параметров ПЭРГ, ФНО и паттерн-реверсивных зрительных вызванных потенциалов (ПЗВП) в ранней и доклинической диагностике глаукомы [12]. Представляет интерес продолжение этих исследований и поиск ранних (доклинических) корреляционных взаимосвязей между параметрами ЭФИ и морфометрическими показателями для выявления препериметрических изменений ГОН.

ЦЕЛЬ работы — изучить морфофункциональные взаимосвязи между показателями ОКТ и ЭФИ, отражающие различные аспекты дисфункции ГК сетчатки у пациентов с подозрением на глаукому и глаукомой в начальной стадии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 56 человек (90 глаз), в том числе 30 женщин и 21 мужчина, имеющих отягощенный анамнез по глаукоме и разделенных на две группы. В группу I вошли 35 человек (60 глаз) от 49 до 70 лет (средний возраст — $58,0 \pm 5,3$ года) с диагнозом «подозрение на глаукому» на одном или обоих глазах. Критериями включения являлись: показатели ВГД более 21 мм рт. ст. (ICare) при трех и более последующих измерениях, разница ВГД между глазами более 3 мм рт. ст., толщина роговицы — $548,0 \pm 3,2$ мкм; подозрительная асимметрия соотношения диаметра экскавации и диаметра ДЗН ($\text{Э/Д} > 0,2$); подозрительный пороговый тест 24-2. В группу II вошел 21 человек (30 глаз) от 46 до 68 лет (средний возраст — $61,0 \pm 4,8$ года) с диагнозом ПОУГ I стадии на одном или обоих глазах, компенсированным ВГД на фоне медикаментозной терапии, стабилизированным течением (сроки наблюдения — 1–1,5 года). Группу сравнения составили 36 относительно здоровых лиц (41 глаз) в возрасте от 54 до 70 лет (средний возраст — $62,0 \pm 4,5$ года). Критерием включения являлось отсутствие какой-либо манифестной офтальмопатологии в анамнезе, допустимая сопутствующая офтальмопатология — начальная катаракта, миопия слабой степени. Общесоматическая патология имела возрастной характер и была представлена в основном ишемической болезнью сердца, гипертонической болезнью I–II стадий, остеохондрозом.

Всем пациентам проводили стандартное комплексное обследование: рефрактометрию, визометрию, биомикроскопию, микроконтактную тонометрию (ICare PRO-TA03), офтальмоскопию, компьютерную периметрию на аппарате Humphrey Visual Field Analyzer II по программе 24/2, пахиметрию на аппарате Nidek NT-530 (Япония), а также оптическую когерентную томографию (OCT Spectralis “Heidelberg Engineering”, Германия) и электрофизиологические исследования: ПЗВП, ПЭРГ, ФНО на аппарате RETIport/scan21 “RolandConsult” (Германия).

ОКТ включала анализ толщины внутренних слоев сетчатки в макулярной области (КГК) с детальной количественной оценкой в центре, по квадрантам, парафовеолярной (диаметр сканирования — 1–3 мм) и перифовеолярной (диаметр сканирования — 3–6 мм) зонах. Проводилась сегментация слоев сетчатки для детальной оценки каждого из слоев: слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), слоя ГК и

внутреннего плексиформного слоя (ВПС). При анализе ДЗН исследовали минимальную ширину нейроретинального пояса (НРП) (minimum rim width, MRW), измеренную от края отверстия мембраны Бруха до внутренней пограничной мембраны вокруг всего ДЗН, а также по секторам. При анализе СНВС перипапиллярно оценивали общее среднее значение показателей его толщины и толщины по каждому из секторов в отдельности (верхневисочном, нижневисочном, верхне-носовом, нижне-носовом, височном и носовом). Методика выполнения ЭФИ и результаты регистрации ПЭРГ, ФНО и ПЗВП для пациентов с подозрением на глаукому и начальной ПОУГ детально описаны в предыдущей публикации [12].

Статистическая обработка данных выполнялась непараметрическим методом с использованием библиотек языка программирования Python, в частности библиотеки SciPy, предназначенной для выполнения научных расчетов. Для оценки различий между группами использовался статистический U-критерий Манна — Уитни. Для выявления корреляций использовали корреляционный анализ по Спирмену. В таблицах и рисунках даны средние значения и среднеквадратические отклонения ($M \pm SD$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Сравнительная характеристика параметров КГК сетчатки в макулярной области у пациентов с подозрением на глаукому, глаукомой в начальной стадии и группы сравнения и корреляционные взаимосвязи с временными и амплитудными показателями ЭФИ.

У пациентов с подозрением на глаукому (группа I) выявлено статистически значимое истончение толщины слоя ГК сетчатки в височном квадранте перифовеолярной области ($33,1 \pm 3,8$ мкм) в сравнении с группой возрастной нормы ($36,0 \pm 4,1$ мкм, $p < 0,01$). При этом ВПС и СНВС по этому показателю значимо не различались.

Полученные нами данные подтверждают существенную роль повреждения всех слоев КГК сетчатки в доклинических стадиях ГОН и согласуются с исследованиями других авторов [3, 4]. При этом результаты нашего исследования указывают на изменения при доклинических стадиях глаукомы в большей степени именно слоя ГК сетчатки, в то время как в других работах достоверные изменения найдены для СНВС и ВПС [13, 14].

Известно, что в норме слой ГК сетчатки толще, чем СНВС, а диаметр тела ГК примерно в 10–20 раз больше диаметра их аксонов [15]. Мы полагаем, что истончение слоя ГК сетчатки у больных с подозрением на глаукому может быть частично обусловлено генетическими особенностями строения сетчатки, поскольку у пациентов с отягощенной наследственностью количество ГК может быть изначально меньше. С другой стороны, то, что в нашей работе у пациентов с подозрением на глаукому только толщина слоя ГК в височном секторе перифовеолярной области статистически значимо отличалась от нормы, может говорить о самых начальных и тонких структурных изменениях синаптических контактов в слое ГК в этом квадранте в пластической стадии их поражения.

У пациентов с глаукомой (группа II) статистически значимые отличия выявлены для всех трех слоев КГК пара- и перифовеолярно. Изменения в большей степени затронули верхние, нижние и височные квадранты, в то время как носовые и центральные оставались интактными, что отличается от результатов M. Pazos и соавт. [16], описывающих вовлечение всех, кроме центрального, квадрантов макулярной зоны у пациентов с глаукомой в начальной стадии.

Нами выявлено статистически значимое снижение толщины слоя ГК сетчатки у больных с глаукомой, в отличие

от группы сравнения, перифовеолярно в височном ($29,2 \pm 6,8$ и $36,0 \pm 4,1 \mu\text{m}$), нижнем ($27,6 \pm 4,4$ и $32,1 \pm 2,5 \mu\text{m}$) и парафовеолярно в височном ($37,2 \pm 8,2$ и $45,3 \pm 5,3 \mu\text{m}$) квадрантах соответственно ($p < 0,0001$) и достоверное уменьшение толщины СНВС в верхнем ($32,4 \pm 5,5$ и $36,9 \pm 3,3 \mu\text{m}$, $p < 0,001$) квадранте перифовеолярной области. Снижение толщины ВПС у больных с глаукомой, в отличие от группы сравнения, отмечалось в височных квадрантах пара- ($36,6 \pm 5,6$ и $41,8 \pm 3,1 \mu\text{m}$) и перифовеа ($29,2 \pm 3,6$ и $31,9 \pm 2,2 \mu\text{m}$), нижних квадрантах пара- ($35,6 \pm 5,5$ и $41,0 \pm 3,1 \mu\text{m}$) и перифовеолярно ($24,3 \pm 2,6$ и $26,1 \pm 3,1 \mu\text{m}$) ($p < 0,0001$).

Интересным наблюдением было увеличение у больных глаукомой толщины СНВС в височном квадранте парафовеолярной области по сравнению с группой возрастной нормы ($18,6 \pm 2,2$ и $15,3 \pm 1,1 \mu\text{m}$ соответственно), что мы предположительно связываем с возможной ответной реакцией нейроглии на изменения гомеостаза. Подобная тенденция обнаружена и в группе с подозрением на глаукому: по сравнению с группой сравнения утолщение СНВС отмечено в височных квадрантах парафовеолярной области ($17,4 \pm 1,6$ и $15,3 \pm 1,1 \mu\text{m}$) и перифовеолярной области ($19,7 \pm 3,8$ и $17,6 \pm 1,8 \mu\text{m}$).

Известно, что изменение глиального статуса и функции глиальных элементов сетчатки в процессе развития ГОН предшествует изменениям ГК [17]. Мы полагаем, что

утолщение СНВС и истончение слоя ГК макулярной области при параллельном изменении показателей ЭФИ, отражающих различные аспекты дисфункции ГК (см. ниже), могут являться маркерами доклинических изменений глаукомного процесса. Результаты представлены на рисунке 1 в виде круговых диаграмм.

В предыдущей публикации [12] нами детально описаны результаты исследования ПЗВП, ПЭРГ и ФНО в тех же группах больных: с подозрением на глаукому и начальной глаукомой. Для комплексной оценки полученных морфометрических данных нами выполнен корреляционный анализ взаимосвязи между параметрами этих биопотенциалов и морфометрическими показателями.

В литературе описаны исследования, сопоставляющие изменения ПЭРГ и данные морфометрических исследований, в которых показана слабая связь между амплитудой ПЭРГ и толщиной всего КГК в макуле [18]. Нами впервые представлена оценка корреляционной связи между амплитудой ПЭРГ и КГК сетчатки с сегментацией по слоям. Показано, что у пациентов с подозрением на глаукому (группа I) амплитуды волн транзитной ПЭРГ обратно коррелируют с толщиной слоя ГК сетчатки во внутреннем височном квадранте ($r = -0,4$, $p < 0,01$), СНВС — в верхнем квадранте ($r = -0,43$, $p < 0,01$), ВПС — в верхнем ($r = -0,46$, $p < 0,01$), нижнем ($r = -0,42$, $p < 0,01$) и носовом ($r = -0,42$, $p < 0,01$) квадрантах парафовеолярной области. Отметим,

что в перифовеолярной области корреляций изменений ПЭРГ с истончением всех слоев не обнаружено (табл. 1).

У пациентов с подозрением на глаукому обнаружены обратные корреляции между амплитудой N95 ПЭРГ на паттерн 16° и толщиной ВПС ($r = -0,45$, $p < 0,01$) (табл. 1). В группе II корреляционные взаимосвязи обнаруживались для всех трех слоев КГК и параметров транзитной ПЭРГ как в пери- так и парафовеолярной областях. Прямая корреляционная связь наблюдалась между истончением слоя ГК сетчатки ($r = 0,73$, $p < 0,01$) и ВПС ($r = 0,68$, $p < 0,01$) в верхних квадрантах зоны парафовеа с редукцией амплитуды N95 в ответах на стимул углового размера $0,3^\circ$. Выявлена прямая зависимость между временем кульминации P50 на стимул $0,8^\circ$ и толщиной СНВС в верхнем ($r = 0,76$, $p < 0,01$) и носовом квадрантах ($r = 0,77$, $p < 0,01$) перифовеолярной области. Удлинение пиковой латентности N95 для паттернов $0,3^\circ$ и $0,8^\circ$ статистически значимо прямо коррелировало с утолщением СНВС в височном квадранте зоны перифовеа ($r = 0,72$, $p < 0,01$), а также с утолщением СНВС в височном квадранте парафовеа на паттерн $0,3^\circ$ ($r = 0,55$, $p < 0,05$).

У пациентов группы I амплитуда стационарной (steady-state) ПЭРГ на паттерн $0,8^\circ$ статистически достоверно коррелировала с толщиной пСНВС. Амплитуда ПЭРГ-ответов на самые мелкие стимулы $0,3^\circ$ прямо коррелировала с уменьшением толщины пСНВС в височном секторе (табл. 2).

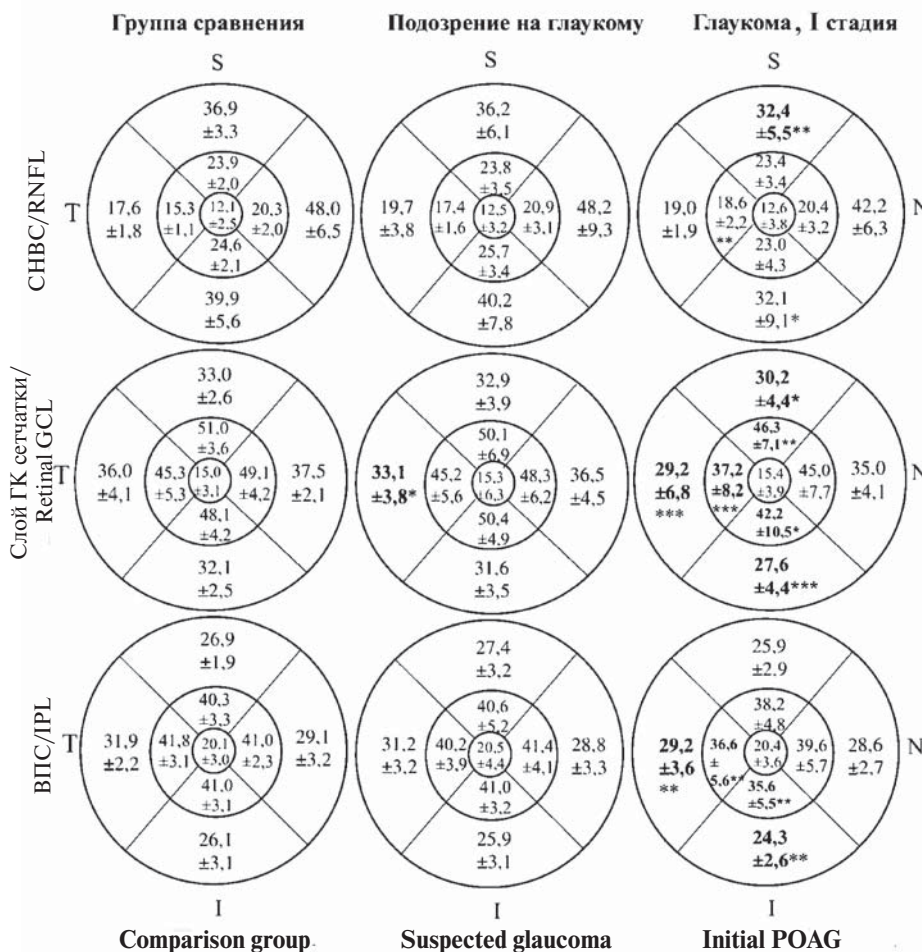


Рис. 1. Результаты ОКТ в макулярной области. Значение вероятности отличий от нормы: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$

Fig. 1. Results of OCT in the macular area. Probability value of differences with the norm: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$

Таблица 1. Корреляционный анализ параметров транзientной ПЭРГ и толщины слоев КГК в макулярной области у пациентов группы I
Table 1. Correlation analysis of parameters of the transient PERG and thickness of the GCC layers in the macular region in group I patients

Попарные корреляции Pairwise correlations	Spearman	p-level
A, N95 (16°) & толщина ВПС в верхнем квадранте парафовеа A, N95 (16°) & IPL thickness in the upper quadrant of parafovea	-0,45	0,001
A, N95 (16°) & толщина ВПС в нижнем квадранте парафовеа A, N95 (16°) & IPL thickness in the lower quadrant of parafovea	-0,42	0,002
A, N95 (16°) & толщина ВПС в носовом квадранте парафовеа A, N95 (16°) & IPL thickness in the nasal quadrant of parafovea	-0,42	0,002
A, N95 (16°) & толщина ВПС в височном квадранте парафовеа A, N95 (16°) & IPL thickness in the temporal quadrant of parafovea	-0,37	0,008
A, N95 (16°) & толщина слоя ГК в височном квадранте парафовеа A, N95 (16°) & thickness of the GCL in the temporal quadrant of parafovea	-0,45	0,005
N95/P50 (16°) & толщина СНВС в верхнем квадранте парафовеа N95/P50 (16°) & RNFL thickness in the upper quadrant of parafovea	-0,43	0,003

Примечание. А — амплитуда; N95/P50 — амплитудное отношение, СНВС — слой нервных волокон сетчатки, ГК — ганглиозные клетки, ВПС — внутренний плексиформный слой.

Note. A — amplitude; N95/P50 — the amplitude ratio, RNFL — retinal neural fiber layer, GC — ganglion cells, IPL — internal plexiform layer.

Таблица 2. Корреляционный анализ данных стационарной ПЭРГ и ОКТ в группах

Table 2. Correlation analysis of the steady-state PERG and OCT data in groups

Группа Group	Попарные корреляции Pairwise correlations	Spearman	p-level
I	L, P (0,3°) & толщина пСНВС в нижненосовом секторе L, P (0,3°) & pRNFL thickness in the lower-nasal sector	-0,42	0,01
	P-N (0,8°) & толщина пСНВС в височном секторе P-N (0,8°) & pRNFL thickness in the temporal sector	0,53	0,0008
	P-N (0,8°) & толщина пСНВС в верхневисочном секторе P-N (0,8°) & the thickness of the pRNFL in the upper-level sector	0,45	0,004
	P-N (0,3°) & толщина пСНВС в височном секторе P-N (0,3°) & pRNFL thickness in the temporal sector	0,46	0,006
	L, P (16°) & толщина слоя ГК в носовом квадранте парафовеа L, P (16°) & thickness of the GCL in the nasal quadrant of parafovea	0,44	0,005
II	L, P (16°) & толщина пСНВС в носовом секторе L, P (16°) & pRNFL thickness in the nasal sector	0,55	0,03
	L, P (0,3°) & толщина слоя ГК в верхнем квадранте перифовеа L, P (0,3°) & thickness of the GCL in the upper quadrant of the perifovea	-0,51	0,04
	P-N (0,3°) & толщина СНВС в височном квадранте перифовеа P-N (0,3°) & RNFL thickness in the temporal quadrant of perifovea	-0,56	0,02

Примечание. L, P — латентность стационарной ПЭРГ; P-N — амплитуда стационарной ПЭРГ, рассчитанная от пика до пика.

Note. L, P — latency of a steady-state PERG; P-N — the amplitude of a steady-state PERG calculated from peak-to-peak.

У пациентов группы II пиковая латентность стационарной ПЭРГ обратно коррелировала с толщиной слоя ГК сетчатки в верхнем квадранте перифовеолярной области ($r = -0,51$, $p < 0,05$). Выявлены слабые корреляционные взаимосвязи латентности и амплитуды стационарной ПЭРГ для паттерна 0,3° с толщиной СНВС и слоя ГК в перифовеолярной области сетчатки. Амплитуда стационарной ПЭРГ обратно коррелировала с толщиной СНВС в височном квадранте перифовеолярной области сетчатки ($r = -0,56$, $p < 0,05$).

Обнаруженные в нашей работе корреляции ухудшений амплитудных и временных параметров ПЭРГ с повышением толщины СНВС в определенных секторах макулярной области могут указывать на то, что утолщение СНВС является одним из наиболее ранних признаков в развитии ГОН, возможно связанном с реакцией нейроглии.

С другой стороны, корреляция негативных изменений ПЭРГ с утолщением ВПС может отражать начальное усиление ветвления дендритов ГК в ВПС, возникающее на самых ранних этапах развития ГОН. Для этого предположения есть документальные подтверждения в данных литературы. Так, при экспериментальной индукции глаукомы устойчивым повышением ВГД установлено, что в самых начальных стадиях

развития глаукомы у грызунов в течение 3 нед развивается сначала усиление (и усложнение) дендритного ветвления, а затем в течение 6 мес сложность ветвления редуцируется [19]. В недавней работе при индукции повышенного ВГД у крыс также показано, что у некоторых подклассов ГК происходит расширение диаметра дендритного поля и размера сомы в начале глаукоматозных изменений сетчатки, авторы это связывают с проявлением пластичности сетчатки [20].

Кроме того, известно, что при сохранении общего размера рецептивных полей (РП) ГК в ранний период индукции глаукомы у них меняется концентрическая структура РП и активность центра или периферии РП, причем по-разному у различных подклассов ГК [21]. Это приводит к нарушению взаимодействия ГК с соседними нейронами, что неизбежно должно отражаться на их функции. В частности, предполагается, что нарушение структуры РП связано с дефектом контрастной чувствительности [21]. Нарушение контрастной чувствительности и дисфункция ГК также могут быть зафиксированы с помощью ПЭРГ. Таким образом, изменение активности ГК (по результатам ПЭРГ и ФНО) может наблюдаться при неизменном или даже увеличенном размере дендритного ветвления и размеров функциональных РП,

что может быть особенно актуально в самые ранние стадии допериметрической ГОН.

У пациентов I группы найдена статистически значимая прямая корреляция между индексом ФНО/б в ЭРГ на вспышку силой 1,5 кд·с/м² и толщиной слоя ГК сетчатки в височном квадранте перифовеолярной области ($r = 0,51$, $p < 0,001$). Нами также обнаружена корреляционная взаимосвязь между амплитудным отношением ФНО/б в ответах на вспышку 3,0 кд·с/м² и толщиной СНВС в верхнем квадранте парафовеа (табл. 3). Это наблюдение согласуется с исследованием, показавшим, что у пациентов с подозрением на глаукому отношение ФНО/б наиболее сильно коррелирует с толщиной СНВС в макуле ($r = 0,76$) [9].

Согласно нашим данным, у пациентов с ранней глаукомой истончение ВПС в височном секторе парафовеа сопровождалось снижением амплитуды ФНО, измеренной от пика волны b, в ответ на стимулы 0,75 и 1,5 кд·с/м² (табл. 3).

Таким образом, наши исследования объективно подтверждают результаты данных литературы и показывают, что ФНО является полезным тестом для ранней и доклинической диагностики глаукомы и мониторинга лечения [22]. ФНО в

комбинации с другими тестами ЭФИ (ПЭРГ и ЗВП) и при сопоставлении с результатами морфометрических исследований может быть полезным показателем для диагностики препериметрических доклинических изменений во внутренней сетчатке.

2. Сравнительная характеристика параметров ДЗН и СНВС перипапиллярно у пациентов с подозрением на глаукому, глаукомой в начальной стадии и группой сравнения и корреляционные взаимосвязи с временными и амплитудными показателями ЭФИ. У пациентов с подозрением на глаукому минимальная ширина НРП статистически значимо снижена по отношению к группе сравнения во всех исследуемых секторах, за исключением височного (где истончение статистически незначимо). С наибольшей степенью статистической значимости ширина НРП различалась в нижненосовом секторе ($349,2 \pm 66,3$ и $418,5 \pm 63,3 \mu\text{m}$, $p < 0,0001$) и в меньшей степени — в верхненосовом ($308,3 \pm 63,8$ и $350,4 \pm 48,9 \mu\text{m}$, $p < 0,001$), носовом ($321,0 \pm 57,4$ и $368,1 \pm 47,4 \mu\text{m}$, $p < 0,001$), нижневисочном ($317,3 \pm 56,9$ и $360,6 \pm 53,3 \mu\text{m}$, $p < 0,001$) и в среднем по всей окружности ДЗН ($293,8 \pm 43,7$ и $328,3 \pm 39,2 \mu\text{m}$, $p < 0,001$). Полученные результаты согласуются с наблюдениями других авторов, показавших высокую

Таблица 3. Корреляционные взаимосвязи параметров ФНО с данными ОКТ
Table 3. Correlation relationships of the PhNR parameters with the OCT data

Группа Group	Попарные корреляции Pairwise correlations	Сила стимула, кд·с/м ² Stimulus strength, cd·s/m ²	Spearmen
I	ФНО-Z & минимальная ширина НРП в верхненосовом секторе PhNR-Z & MRW in the upper-nasal sector	1,5	0,43*
	ФНО-Z & толщина пСНВС вокруг всего ДЗН PhNR-Z & global thickness pRNFL	1,5	0,6***
	ФНО-Z & толщина пСНВС в верхненосовом секторе ФНО-Z & the thickness pRNFL in the upper-nasal sector	1,5	0,6***
	ФНО/б & толщина пСНВС в среднем по всей окружности PhNR/b & thickness of the global pRNFL	1,5	0,45*
	L, ФНО & толщина ВПС в центре L, PhNR & thickness IPL in the center	0,75	0,46*
	ФНО-b & толщина слоя ГК сетчатки в центре PhNR-b & thickness GCL in the center	1,5	-0,44*
	ФНО/б & толщина слоя ГК в височном квадранте парафовеа PhNR/b & thickness of the GCL in the temporal quadrant of parafovea	1,5	0,519**
	ФНО/б & толщина СНВС в верхнем квадранте парафовеа PhNR/b & thickness of the RNFL in the upper quadrant of parafovea	3,0	-0,44*
	ФНО-Z & толщина СНВС в центре PhNR-Z & thickness RNFL in the center	0,75	-0,48*
	ФНО-Z & толщина слоя ГК сетчатки в центре PhNR-Z & thickness GCL in the center	0,75	-0,46*
	ФНО-Z & толщина ВПС в центре PhNR-Z & thickness IPL in the center	0,75	-0,46*
II	ФНО-b & толщина пСНВС в нижневисочном секторе PhNR-b & thickness pRNFL in the lower-temporal sector	0,375	0,81*
	ФНО-b & толщина пСНВС в нижневисочном секторе PhNR-b & thickness pRNFL in the lower-temporal sector	1,5	0,8*
	ФНО/б & толщина пСНВС в нижненосовом секторе PhNR/b & thickness pRNFL in the lower-nasal sector	1,5	0,82*
	ФНО/б & минимальная ширина НРП в нижневисочном секторе PhNR/b & MRW in the lower-temporal sector	1,5	0,81*
	ФНО-b & толщина ВПС в височном квадранте парафовеа PhNR-b & thickness IPL in the temporal sector of parafovea	0,75	0,88***
	ФНО-b & толщина ВПС в височном секторе парафовеа PhNR-b & thickness IPL in the temporal sector of parafovea	1,5	0,92***

Примечание. L — пиковая латентность; ФНО-b — амплитуда ФНО, измеренная от пика волны-b; ФНО/б — амплитудное отношение ФНО и волны-b; ФНО-Z — амплитуда ФНО, измеренная от изолинии; значение вероятности различий относительно нормальных значений: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$.

Note. L — peak latency; PhNR-b — amplitude of PhNR from the b-wave peak; PhNR/b — the PhNR to b-wave amplitude ratio; PhNR-Z — amplitude of PhNR measured from the baseline; probability value relative to normal values: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$; *** — $p < 0.0001$.

диагностическую значимость минимальной ширины НРП, но при ранних стадиях глаукомы [23, 24].

Параметры СНВС перипапиллярно у пациентов с подозрением на глаукому не отличались от группы сравнения ($95,8 \pm 12,1$ и $97,2 \pm 7,3$ μm соответственно), что согласуется с данными других исследований [25]. Мы полагаем, что в пластической стадии развития ГОН отсутствие признаков истончения СНВС перипапиллярно может быть связано с увеличением объема ненейронных компонентов, маскирующих истинную толщину СНВС. Подобные изменения были описаны R. Nagwerth и J. Wheat [26] как особенность физиологического старения сетчатки. Позднее М.В. Зуева и соавт. [27] предположили, что подобное разрастание глиальных элементов в СНВС может также наблюдаться при ранних стадиях ГОН, затрудняя оценку имеющейся потери аксонов.

У пациентов группы II наибольшие отличия от группы сравнения выявлены в верхневисочном секторе ($102,3 \pm 27,4$ и $130,7 \pm 13,5$ μm соответственно) и глобально по окружности ДЗН ($79,1 \pm 17,5$ и $97,2 \pm 7,3$ μm соответственно), что подтверждает результаты исследований других авторов [8, 25].

Таким образом, результаты наших исследований показывают, что наиболее информативными морфометрическими маркерами доклинической стадии ГОН являются параметры минимальной ширины НРП в нижненосовых отделах. Полученные нами данные подтверждают выводы других авторов, показавших высокую диагностическую роль минимальной ширины НРП при глаукоме в начальной стадии [23]. В других работах параметры СНВС считаются лучшими диагностическими маркерами препериметрических глаукомных повреждений, чем минимальная ширина НРП, что, по мнению авторов, связано с меньшей зависимостью СНВС от формы ДЗН и его анатомической вариабельности, чем НРП [28] (рис. 2).

У пациентов группы I амплитуда P50 ПЭРГ на стимул углового размера $0,3^\circ$ прямо коррелировала с минимальной шириной НРП по всей окружности ДЗН и в верхневисочном секторе ($r = 0,43$, $p < 0,01$). В доступной нам литературе по-

добных корреляционных взаимосвязей не было найдено. Полученные данные позволяют предполагать, что уже в доклинических стадиях ГОН может наблюдаться нарушение активности доганглионарных нейронов или нарушение синаптических связей ГК с доганглионарными нейронами.

Обнаружена прямая корреляционная взаимосвязь между амплитудой P50 транзientной ПЭРГ на паттерн $0,8^\circ$ и толщиной пСНВС в височном секторе ($r = 0,49$, $p < 0,001$), а также между редукцией амплитуды N95 в ответе на стимул $0,8^\circ$ и истончением пСНВС височного сектора ($r = 0,38$, $p < 0,01$). Уменьшение толщины пСНВС в нижненосовом секторе сопровождалось удлинением времени кульминации N95 на крупный паттерн 16° ($r = -0,38$, $p < 0,01$). Ранее подобные взаимосвязи не выявляли [9], либо определялись слабые связи только между амплитудой ПЭРГ и средней толщиной СНВС перипапиллярно [29]. Авторы отмечают, что у пациентов с подозрением на глаукому снижение электрической активности ГК сетчатки (по изменениям ПЭРГ) превышает потери структурных показателей (толщины СНВС), что подтверждает гипотезу о том, что дисфункция ГК предшествует их смерти [29].

В группе II была выявлена слабая корреляционная связь между временем кульминации P50 ПЭРГ на паттерн $0,8^\circ$ и минимальной шириной НРП в верхневисочном и верхненосовом секторах ($r = 0,58$, $p < 0,05$), а также толщиной пСНВС в верхневисочном секторе ($r = 0,69$, $p < 0,01$). Ранее в исследованиях V. Parisi и соавт. [30] было показано наличие корреляций между средней толщиной СНВС, временем кульминации P50, а также амплитудой N95 ($p < 0,01$) у пациентов с глаукомой. В другой работе в глазах с ранней глаукомой толщина пСНВС лучше всего коррелировала с амплитудой P50 ПЭРГ ($r = 0,67$), однако авторы объяснили данный факт небольшой выборкой пациентов [9].

У пациентов группы I амплитуда стационарной (steady-state) ПЭРГ на паттерн $0,8^\circ$ статистически достоверно коррелировала с толщиной пСНВС в височном ($r = 0,53$, $p = 0,0008$) и верхневисочном секторах ($r = 0,45$, $p = 0,004$). Амплитуда

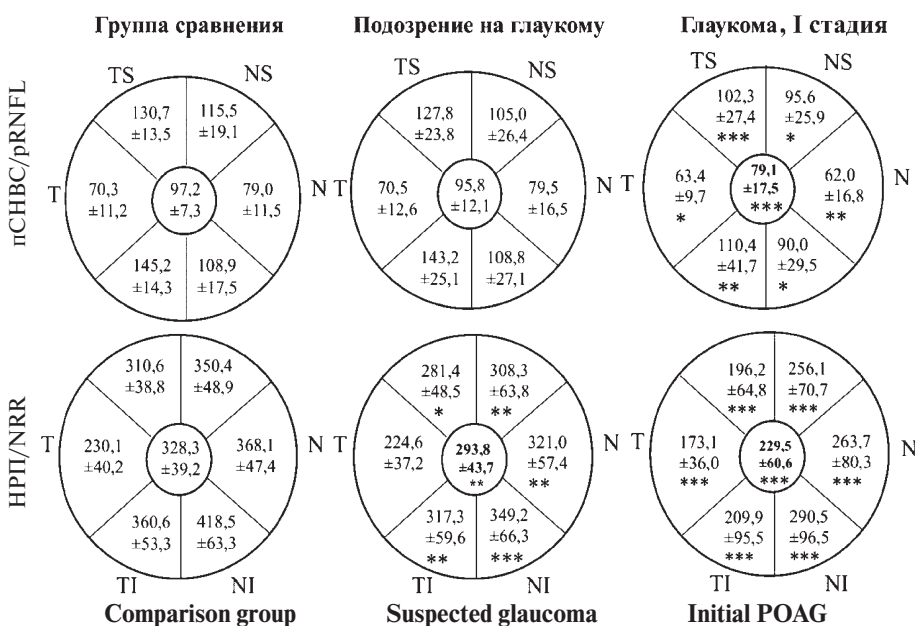


Рис. 2. Результаты ОКТ в области диска зрительного нерва. Значение вероятности различий относительно стандартных нормальных значений: * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,0001$

Fig. 2. Results of OCT in the area of the optic nerve head. Probability value relative to standard normal values: * — $p < 0.01$; ** — $p < 0.001$; *** — $p < 0.0001$

ПЭРГ-ответов на самые мелкие стимулы $0,3^\circ$ прямо коррелировала с уменьшением толщины пСНВС в височном секторе ($r = 0,46$, $p = 0,006$) (см. табл. 2). В отличие от наших данных, в исследованиях B. Falsini и соавт. [31] у пациентов с офтальмогипертензией не выявлено существенных корреляций между амплитудой стационарной ПЭРГ и толщиной СНВС. По другим данным, у лиц с подозрением на глаукому амплитуда стационарной ПЭРГ коррелировала с толщиной пСНВС ($r = 0,44$, $p = 0,005$) [32].

У пациентов с начальной глаукомой (группа II) нами обнаружена слабая корреляционная связь между пиковой латентностью стационарной ПЭРГ на паттерн 16° и толщиной пСНВС в носовом секторе ($r = 0,55$, $p = 0,03$). Однако, в отличие от наших данных, другими авторами были обнаружены корреляционные взаимосвязи между амплитудными параметрами стационарной ПЭРГ и толщиной пСНВС [31, 32]. Эти данные могут говорить о ранних изменениях ГК магноцеллюлярной зрительной системы, которые

протекают параллельно изменениям ГК парвоцеллюлярной системы, но, в отличие от них, возможно, имеют другое секторальное предпочтение.

С другой стороны, отсутствие связей амплитуды ПЭРГ с толщиной пСНВС при начальной глаукоме в нашей работе говорит не об отсутствии изменений ПЭРГ, отражающих гибель аксонов, а о том, что такая зависимость на ранней стадии ПОУГ не является пропорциональной и потому не очевидна. Возможно, снижение толщины пСНВС, вызванное потерей аксонов, может маскироваться отмеченным выше процессом с другим знаком: возрастанием объема ненейронных клеточных элементов, например астроглии, в СНВС [26]. Поскольку на начальных стадиях глаукомы предполагается еще большее влияние увеличения количества глиальных клеток, нарушающего оценку истинного истончения слоя аксонов [27], отмеченные нами корреляционные связи в группе с подозрением на глаукому могут определяться тем, что разрастание ненейронной (глиальной) ткани, связанное с глаукомным процессом, в доклинических стадиях имеет секторальный характер. В то же время самые ранние события, ведущие к гибели волокон, могут — толщина СНВС.

Мы не выявили статистически значимых корреляций между параметрами стационарной ПЭРГ и минимальной шириной НРП ни в одной из групп.

При исследовании ФНО в I группе нами была выявлена корреляционная взаимосвязь между амплитудой ФНО, измеренной от изолинии в ответе на вспышку 1,5 кд·с/м², и минимальной шириной НРП в верхненосовом секторе ($r = 0,43$, $p = 0,007$). В доступной литературе описание корреляций между параметрами ФНО и минимальной шириной НРП отсутствует. Отметим, что на ФНО и параметры НРП могут влиять разные процессы, не связанные причинно-следственными отношениями, но протекающие параллельно в доклинической стадии глаукомы. На редукцию ФНО влияет, с одной стороны, нарушение синаптических контактов в ВПС и, с другой стороны, нарушение кровоснабжения и метаболической поддержки внутренней сетчатки (приводящее к ухудшению функции амакриновых и ГК), а на НРП влияют морфологические изменения нейроглии, которые в ранний период развития ГОН могут определять характеристики НРП.

Нами были обнаружены статистически высокозначимые корреляционные взаимосвязи между амплитудой ФНО, рассчитанной от изолинии, в ответе на вспышку 1,5 кд·с/м² и толщиной пСНВС в верхненосовом секторе, а также по всей окружности ДЗН ($r = 0,60$, $p < 0,0001$). Амплитудное отношение ФНО/б в ответе на вспышку 1,5 кд·с/м² прямо коррелировало и с толщиной пСНВС ($r = 0,45$, $p = 0,004$) (см. табл. 3). В других исследованиях было показано, что у пациентов с подозрением на глаукому значительное снижение амплитуды ФНО и амплитудного отношения ФНО/б коррелирует с небольшими изменениями толщины пСНВС [9].

В группе II нами была обнаружена корреляционная взаимосвязь между амплитудным отношением ФНО/б в ответе на вспышку 1,5 кд·с/м² и минимальной шириной НРП в нижневисочном секторе ($r = 0,81$, $p = 0,004$). Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований. Так, M. Kirkiewicz и соавт. [33] выявили, что при ранней глаукоме амплитуда ФНО ($r = -0,35$, $p = 0,01$) и ФНО/б ($r = -0,38$, $p = 0,006$) значительно коррелирует с толщиной СНВС. S. Machida и соавт. [34] считают целесообразным использовать амплитуду ФНО в качестве критерия функции ГК сетчатки у пациентов с ранней глаукомой на основании выявленных ими корреляций данного параметра со средней девиацией (МД) поля зрения и толщиной СНВС, что может быть информативно для оценки динамики течения ГОН.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с подозрением на глаукому установлены специфические морфофункциональные изменения, которые подтверждают вовлеченность внутренних слоев сетчатки в глаукомный процесс до появления клинической симптоматики.

• Истончение слоя ГК сетчатки в височном квадранте перифовеолярной области может служить лучшим диагностическим биомаркером, чем толщина пСНВС.

• Отсутствие видимого на ОКТ истончения пСНВС у пациентов с подозрением на глаукому может быть обусловлено увеличением объема ненейронных (глиальных) компонентов, маскирующим истинную толщину пСНВС.

• Минимальная ширина НРП статистически значимо отличается от возрастной нормы, особенно сильно в нижненосовых отделах, что позволяет использовать этот параметр в доклинической диагностике ГОН.

• Обнаружена тенденция к утолщению СНВС в височном квадранте макулярной области при подозрении на глаукому и достоверное утолщение СНВС при начальной стадии глаукомы, которые коррелируют с ухудшениями амплитудных и временных параметров ПЭРГ и могут быть связаны с реакцией нейроглии, что требует дальнейшего изучения.

Сочетание структурных изменений сетчатки (истончение слоя ГК в височном квадранте перифовеолярной области, утолщение СНВС в височном квадранте пара- и перифовеолярной области) со специфическими изменениями ПЭРГ и ФНО могут служить в качестве комбинированных маркеров доклинических глаукоматозных изменений, свидетельствующих также о целесообразности начала нейропротекторной терапии.

Литература/References

1. *Tham Y.C., Li X., Wong T.V., Quigley H.A., Aung T., Cheng C.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014; 121 (11): 2081–90. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
2. *Wollstein G., Kagemann L., Bilonick R.A., et al.* Retinal nerve fibre layer and visual function loss in glaucoma: the tipping point. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96 (1): 47–52. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.196907>
3. *Tan O., Chopra V., Lu A.T., et al.* Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier-domain optical coherence tomography. *Ophthalmol.* 2009; 116 (12): 2305–14. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.05.025>
4. *Chien J.L., Ghassibi M.P., Patthanathamrongkasem T., et al.* Glaucoma diagnostic capability of global and regional measurements of isolated ganglion cell layer and inner plexiform layer. *Journal of Glaucoma*. 2017; 26 (3): 208–15. <https://doi.org/10.1097/jgg.0000000000000572>
5. *Gupta N., Ang L.C., Noel de Tilly L., Bidaisee L., Yucel Y.H.* Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br. J. Ophthalmol.* 2006; 90 (6): 674–78. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.086769>
6. *Calkins D.J., Horner P.J.* The cell and molecular biology of glaucoma: axonopathy and the brain. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2012; 53(5): 2482–4. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-94831>
7. *Kasi A., Faiq M.A., Vhan K.C.* In vivo imaging of structural, metabolic and functional brain changes in glaucoma. *Neural Regen. Res.* 2019; 14 (3): 446–9. <https://doi.org/10.4103/1673-5374.243712>
8. *North R.V., Jones A.L., Drasdo N., Wild J.M., Morgan J.E.* Electro-physiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51 (2): 1212–6. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-3409>
9. *Cvenkel B., Sustar M., Perovšek D.* Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc. Ophthalmol.* 2017; 135 (1): 17–28. <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9595-9>
10. *Sehi M., Grewal D.S., Goodkin M.L., Greenfield D.S.* Reversal of retinal ganglion cell dysfunction after surgical reduction of intraocular pressure. *Ophthalmology*. 2010; 117 (12): 2329–36. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.08.049>
11. *Niyadurupola N., Luu C.D., Nguyen D.Q., et al.* Intraocular pressure lowering is associated with an increase in the photopic negative response (PhNR) amplitude in glaucoma and ocular hypertensive eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2013; 54 (3): 1913–9. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-10869>

12. 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 glaucoma optic neuropathy. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (1): 35–41 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-35-41>
13. Moghimi S., Fatehi N., Nguyen A.H., et al. Relationship of the macular ganglion cell and inner plexiform layers in healthy and glaucoma eyes. Transl. Vis. Sci. Technol. 2019; 8 (5): 27. <https://doi.org/10.1167/tvst.8.5.27>
14. Martinez-de-la-Casa J.M., Cifuentes-Canorea P., Berrozpe C., et al. Diagnostic ability of macular nerve fiber layer thickness using new segmentation software in glaucoma suspects. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2014; 55 (12): 8343–8. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15501>
15. Curcio C.A., Allen K.A. Topography of ganglion cells in human retina. J. Comp. Neurol. 1990; 300(1): 5–25. <https://doi.org/10.1002/cne.903000103>
16. Pazos M., Dyrda A., Biarnés M., et al. Diagnostic accuracy of Spectralis SD OCT automated macular layers segmentation to discriminate normal from early glaucomatous eyes. Ophthalmology. 2017; 124 (8): 1218–28. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.044>
17. Bosco A., Steele M.R., Vetter M.L. Early microglia activation in a mouse model of chronic glaucoma. The Journal of Comparative Neurology. 2011; 519 (4): 599–620. <https://doi.org/10.1002/cne.22516>
18. Bowd C., Tafreshi A., Zangwill L.M., et al. Pattern electroretinogram association with spectral domain-OCT structural measurements in glaucoma. Eye (Lond). 2011; 25 (2): 224–32. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.203>
19. 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): 3847–7. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-9712>
20. Ahmed F.A., Chaudhary P., Sharma S.C. Effects of increased intraocular pressure on rat retinal ganglion cells. Int. J. Dev. Neurosci. 2001; 19 (2): 209–18. doi: 10.1016/S0736-5748(00)00073-3
21. Tao X., Sabharwal J., Seilheimer R.L., Wu S.M., Frankfort B.J. Mild intraocular pressure elevation in mice reveals distinct retinal ganglion cell functional thresholds and pressure-dependent properties. J. Neurosci. 2019 Mar 6; 39 (10): 1881–91. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2085-18.2019
22. Журавлева А.Н., Зуева М.В. Гипотензивная терапия глаукомы и нейропротекция. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 78–82. [Zhuravleva A.N., Zueva M.V. Hypotensive glaucoma therapy and neuroprotection. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 78–82 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-78-82>
23. Awe M., Khalili-Amiri S., Volkman I.R., et al. The minimum rim width based on Bruch's membrane opening. Ophthalmologist. 2019; 116: 33–42. <https://doi.org/10.1007/s00347-017-0616-6>
24. Chauhan B.C., O'Leary N., Almobarak F.A., et al. Enhanced detection of open-angle glaucoma with an anatomically accurate optical coherence tomography-derived neuroretinal rim parameter. Ophthalmology. 2013 Mar; 120 (3): 535–43. doi: 10.1016/j.ophtha.2012.09.055
25. Demir S. T., Oba M.E., Erdoğan E.T., et al. Comparison of pattern electroretinography and Optical Coherence Tomography parameters in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. Turk. J. Ophthalmol. 2015; 45 (6): 229–34. <http://dx.doi.org/10.4274/tjo.39260>
26. Harwerth R.S., Wheat J.L. Modeling the effects of aging on retinal ganglion cell density and nerve fiber layer thickness. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008; 246 (2): 305–14. doi:10.1007/s00417-007-0691-5
27. Зуева М.В., Арануев М.У., Цапенко И.В., Ловпаче Д.Н., Маглакелидзе Н.М., Лантух Е.П. Морфофункциональные особенности изменения ганглиозных клеток сетчатки при физиологическом старении и в ранней стадии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2016; 1: 36–42. [Zueva M.V., Arapiev M.U., Tsapenko I.V., Lovpache D.N., Maglakelidze N.M., Lantuh E.P. Morphological and functional features of changes in retinal ganglion cells during physiological aging and in the early stage of glaucoma. Vestnik oftalmologii. 2016; 1: 36–42 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132136-42>
28. Gmeiner J., Schrems W. A., Mardin C. Y., et al. Comparison of Bruch's membrane opening minimum rim width and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in early glaucoma assessment. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2016; 57 (9): OCT575-OCT584. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18906>
29. Ventura L. M., Sorokac N., Santos R. D. L., Feuer W.J., Porciatti V. The relationship between retinal ganglion cell function and retinal nerve fiber thickness in early glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2006; 47 (9): 3904–11. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-0161>
30. Parisi V., Manni G., Centofanti M., et al. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. Ophthalmology. 2001; 108: 905–12. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00644-8](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00644-8)
31. Falsini B., Marangoni D., Salgarello T., et al. Structure-function relationship in ocular hypertension and glaucoma: interindividual and interocular analysis by OCT and pattern ERG. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2008; 246 (8): 1153–62. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0808-5>
32. Mavilio A., Scrimieri F., Errico D. Can variability of pattern ERG signal help to detect retinal ganglion cells dysfunction in glaucomatous eyes? BioMed. Research International. 2015; 2015: 1–11. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/571314>
33. Kirkiewicz M., Lubiński W., Penkala K. Photopic negative response of full-field electroretinography in patients with different stages of glaucomatous optic neuropathy. Doc. Ophthalmol. 2016; 132: 57–65. <https://doi.org/10.1007/s10633-016-9528-z>
34. Machida S., Toba Y., Ohtaki Y., Gotoh Y., Kaneko M., Kurosaka D. Photopic negative response of focal electroretinograms in glaucomatous eyes. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2008; 49 (12): 5636–44. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1946>

Вклад авторов в работу: М.О. Кириллова — написание статьи, анализ литературы, сбор материала, статистический анализ результатов; А.Н. Журавлева — концепция, анализ, редактирование; М.В. Зуева — концепция, дизайн исследований, написание статьи, анализ литературы и результатов исследований, редактирование; И.В. Цапенко — проведение электрофизиологических исследований, анализ результатов исследований.

Authors' contribution: M.O. Kirillova — article writing, literature analysis, research, statistical analysis of the results; A.N. Zhuravleva — concept, data analysis, editing; M.V. Zueva — concept, research design, article writing, analysis of literature and research results, editing; I.V. Tsapenko — conducting electrophysiological studies, analysis of the research results.

Поступила: 23.07.2020. Переработана: 17.09.2020. Принята к печати: 25.09.2020

Originally received: 23.07.2020. Final revision: 17.09.2020. Accepted: 25.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Мария Олеговна Кириллова — аспирант отдела глаукомы

Анастасия Николаевна Журавлева — канд. мед. наук, научный сотрудник 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

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

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

Maria O. Kirillova — PhD student, glaucoma department, ORCID ID: 0000-0002-1813-4408

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

Marina V. Zueva — Dr. of Biol. Sci., professor, head of the 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

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-23-26>



Распространенность болезней роговицы (по материалам амбулаторно-поликлинических учреждений города Баку)

П.М. Магеррамов

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой Минздрава Азербайджанской Республики,
ул. Джавадхана, д. 32/15, Баку, AZ 1114, Азербайджан

Цель работы — оценка распространенности болезней роговицы в г. Баку по показателям обращаемости. **Материал и методы.** Проведен анализ материалов амбулаторно-поликлинических учреждений г. Баку за 2017 г. **Результаты.** Установлено, что на 100 тыс. населения приходилось $266,1 \pm 3,4$ случая болезней роговицы, в том числе $97,9 \pm 2,1$ инфекционных и $166,9 \pm 2,7$ неинфекционных, а также $1,3 \pm 0,2$ новообразований роговицы. Соотношение неинфекционных и инфекционных болезней роговицы составляло около 1,7. Наименьшая величина распространенности как инфекционных, так и неинфекционных болезней роговицы отмечена в возрасте 0–9 лет. В последующих возрастах изменение уровня распространенности болезней роговицы хаотичное, тренд возрастной динамики распространенности инфекционных и неинфекционных болезней роговицы в основном сходный, наибольшая величина показателя приходится на 60–69 лет. **Заключение.** По данным обращаемости населения в амбулаторно-поликлинические учреждения распространенность болезней роговицы в г. Баку достаточно высокая, характеризуется возрастной зависимостью, в мужской популяции этот показатель существенно ниже, чем в женской, преобладает неинфекционная патология роговицы.

Ключевые слова: патология роговицы; распространенность; инфекционная; неинфекционная; возрастная зависимость

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Магеррамов П.М. Распространенность болезней роговицы (по материалам амбулаторно-поликлинических учреждений города Баку). Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 23-6. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-23-26>

Prevalence rate of cornea diseases according materials of outpatient facilities in Baku city

Polad M. Maharramov

Zarifa Alieva National Centre of Ophthalmology, 32/15, Javadhana St., Baku, AZ 1114, Azerbaijan
maharramov@mail.ru

Purpose: to assess the prevalence of corneal diseases using the data on the incidence of visits to outpatient facilities in the city of Baku. **Material and methods.** The data, presented by outpatient facilities for the year 2017, were statistically analyzed. **Results.** It was revealed that, for every 100 000 people, there were 266.1 ± 3.4 cases of corneal diseases of which 97.9 ± 2.1 were infectious and 166.9 ± 2.7 were non-infectious diseases. Corneal neoplasms were detected in 1.3 ± 0.2 cases. The ratio of non-infectious and infectious diseases of the cornea was ca. 1.7. The lowest prevalence rate of both infectious and non-infectious diseases of the cornea was detected in children aged 0 to 9 years. In older age groups, the change of prevalence of corneal diseases was found to be chaotic. The trends of age-related prevalence of infectious vs. non-infectious diseases of the cornea were basically similar; the highest rate was detected among patients aged 60–69. **Conclusion.** According to the appealability data, the prevalence rate of corneal diseases is rather high and age-dependent with a prevailing share of non-infectious corneal pathologies. In male population, this rate is notably lower than in female population.

Keywords: cornea pathology; prevalence; infectious; non-infectious; age dependence

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: Maharramov P.M. Prevalence rate of cornea diseases according materials of outpatient facilities in Baku city. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 23-6 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-23-26>

Болезни роговицы, по данным ВОЗ, занимают второе место после катаракты среди причин слепоты во всем мире [1]. В Китае около 25 % случаев слепоты связано с болезнями роговицы. В 10 провинциях Китая крупномасштабное исследование, включавшее 168 673 человека, в 2,49 % случаев выявило болезни роговицы, распространенность которых имеет гендерные (больше среди женщин), возрастные (увеличивается с возрастом) и региональные особенности. Среди болезней роговицы в Китае первое место занимают помутнения роговицы после птеригиума (75,1 %), небольшая доля приходится на инфекционные кератиты и травматические повреждения (7,7 и 3,5 %). Эпидемиологические исследования болезней роговицы ограничены, имеются сообщения об отдельных нозологических формах [2–8]. Сравнительно хорошо изучена распространенность кератоконуса [9, 10]. Отсутствие достоверных сведений о распространенности болезней роговицы в крупном городе Азербайджана стало поводом для проведения данного исследования.

ЦЕЛЬ работы — оценка уровня распространенности болезней роговицы по материалам амбулаторно-поликлинических учреждений г. Баку.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использованы материалы амбулаторно-поликлинических учреждений г. Баку за 2017 г. Источником информации являлась статистическая учетная форма № 025/2 «Талон для регистрации заключительных диагнозов». Отобраны талоны с диагнозом «кератит» (Н16), «рубцы и помутнение роговицы» (Н17) и «другие болезни роговицы» (Н18), а также с диагнозами «поражение роговицы при болезнях, классифицированных в других рубриках» (Н19). Статистические талоны, общее количество которых составляло 5972, были распределены на 3 группы: 1) инфекционные болезни роговицы (микотические, вирусные, бактериальные и прочие кератиты); 2) неинфекционные болезни роговицы (кератоконус, травматические повреждения, ожоги, инородное тело и прочие, рубцы и помутнения, пигментация и отложения в роговице, дегенерация, дистрофия и деформация роговицы и т. д.); 3) новообразования.

Распределение больных с патологиями роговицы и населения г. Баку по возрасту: 0–9 лет — 254 из 334 211; 10–19 лет — 384 из 240 635; 20–29 лет — 564 из 386 377; 30–39 лет — 1013 из 401 685; 40–49 лет — 1355 из 305 155; 50–59 лет — 1295 из 317 152; 60–69 лет — 804 из 170 696; 70–79 лет — 255 из 64 354; 80 лет и старше — 53 из 25 525 человек.

Распространенность болезней роговицы определялась в расчете на 100 тыс. населения. Данные статистически обработаны методом анализа качественных признаков [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ

Данные о распространенности болезней роговицы в зависимости от возраста приведены в таблице 1. На 100 тыс. общего населения приходилось $266,1 \pm 3,4$ случая болезни роговицы, в том числе $97,9 \pm 2,1$ инфекционных, $166,9 \pm 2,7$ неинфекционных болезней и $1,3 \pm 0,2$ новообразования роговицы. Соотношение неинфекционных и инфекционных болезней роговицы составляло 1,7. Наименьшая величина распространенности как инфекционных, так и неинфекционных болезней роговицы была в возрасте 0–9 лет (соответственно $9,2 \pm 1,6$ и $63,1 \pm 4,3$ ‰). В этом возрасте соотношение неинфекционных и инфекционных болезней роговицы было высокое (6,9) и на 100 тыс. населения приходилось $3,6 \pm 1,0$ случая новообразований. В возрастах 10–19 и 20–29 лет распространенность болезни роговицы была более чем в 2 раза выше, чем в возрасте 0–9 лет (соответственно $159,6 \pm 8,1$ и $145,9 \pm 6,1$ ‰). При этом уменьшилось соотношение неинфекционных и инфекционных болезней роговицы (3,2 и 2,7 соответственно). В последующих возрастах изменение распространенности болезней роговицы хаотичное: до 50 лет — в возрастном интервале 30–39 лет показатель увеличивается и составляет $252,2 \pm 7,9$ ‰ (соотношение неинфекционных и инфекционных болезней роговицы — 1,5), в возрастном интервале 40–49 лет — $444,0 \pm 12,0$ ‰ (соотношение неинфекционных и инфекционных болезней роговицы — 1,5). В интервале 50–59 лет показатель уменьшается, в возрастном интервале 60–69 лет отмечается тенденция к его росту, а затем он уменьшается.

Таблица 1. Распространенность болезней роговицы в зависимости от возраста (на 100 тыс. населения соответствующих возрастов)

Table 1. The prevalence of corneal diseases depending on age per 100 thousand of the population of the corresponding age

Возраст, годы Age, years	Все болезни All diseases	Инфекционные Infectious	Неинфекционные Non-infectious	Новообразования Neoplasms
0–9	$76,0 \pm 4,8$	$9,2 \pm 1,6$	$63,1 \pm 4,3$	$3,6 \pm 1,0$
10–19	$159,6 \pm 8,1^*$	$37,8 \pm 3,9$	$120,9 \pm 7,1$	$0,8 \pm 0,5$
20–29	$145,9 \pm 6,1$	$39,0 \pm 4,9$	$106,4 \pm 5,2$	$0,5 \pm 0,3$
30–39	$252,2 \pm 7,9^*$	$99,8 \pm 4,9$	$152,1 \pm 6,1$	$0,3 \pm 0,2$
40–49	$444,0 \pm 12,0^*$	$180,5 \pm 7,6$	$262,4 \pm 9,2$	$1,0 \pm 0,5$
50–59	$408,3 \pm 11,3^*$	$170,6 \pm 7,3$	$236,8 \pm 8,6$	$0,9 \pm 0,5$
60–69	$471,0 \pm 16,5^*$	$193,9 \pm 10,6$	$275,9 \pm 12,6$	$1,2 \pm 0,8$
70–79	$396,2 \pm 24,7^*$	$141,4 \pm 14,8$	$250,2 \pm 19,6$	$4,7 \pm 2,6$
≥ 80	$207,6 \pm 28,5^*$	$43,1 \pm 12,9$	$160,6 \pm 25,0$	$3,9 \pm 3,9$
Всё население Population, total	$266,1 \pm 3,4$	$97,9 \pm 2,1$	$166,9 \pm 2,7$	$1,3 \pm 0,2$

Примечание. * — $p < 0,05$ по сравнению с предыдущей возрастной группой.

Note. * — $p < 0.05$ compared with the previous age group.

Тренд возрастной динамики распространенности инфекционных и неинфекционных болезней роговицы в основном сходный, наибольшая величина показателя приходится на 60–69 лет. Соотношение инфекционных и неинфекционных болезней роговицы в возрастах 0–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59, 60–69, 70–79, 80 лет и старше (6,9; 3,2; 2,7; 1,5; 1,5; 1,4; 1,4; 1,8; 3,7 соответственно) разное. Возрастной тренд показателя до 70 лет характеризуется динамичным уменьшением, а после 70 лет — ростом. В молодом (до 30 лет) и пожилом (> 60 лет) возрасте соотношение неинфекционных и инфекционных болезней роговицы заметно выше, чем в средних возрастах (30–60 лет).

Распространенность неинфекционных и инфекционных болезней роговицы среди женщин ($190,8 \pm 4,1$ и $114,3 \pm 3,2$ ‰) существенно больше, чем среди мужчин ($142,8 \pm 3,5$ и $81,3 \pm 2,6$ ‰). При этом соотношение отмеченных групп болезней (1,67 и 1,76) также различается: для мужской популяции характерен более высокий риск неинфекционных болезней роговицы. Возрастные показатели распространенности болезней роговицы в мужской и женской популяции приведены в таблице 2.

В большинстве случаев в возрастных группах уровень распространенности болезней роговицы выше среди женщин, только после 70 лет показатель становится больше у мужчин. Гендерное различие риска болезней роговицы статистически значимое ($p < 0,05$). Возрастная динамика уровня распространенности болезней роговицы в мужской популяции линейная, пик показателя приходится на возраст 60 лет и старше. Возрастная динамика уровня распространенности болезней роговицы в женской популяции не линейная, показатель в возрасте 10–19 ($215,1 \pm 13,9$ ‰) более чем в 2 раза превышает показатель в возрасте 0–9 лет ($83,0 \pm 7,2$ ‰). В возрасте 20–29 лет величина показателя заметно снижается ($169,6 \pm 9,5$ ‰), после 30 лет уве-

личивается и достигает наибольшего уровня в интервале 40–49 лет ($504,5 \pm 17,6$ ‰). В возрасте 40–49, 50–59, 60–69 лет распространенность болезней роговицы среди женщин остается на высоком уровне и между собой существенно не различается. После 70 лет распространенность болезней роговицы в женской и мужской популяции имеет тенденцию к снижению.

Гендерное различие уровня распространенности болезней роговицы в возрасте 0–9, 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет существенное ($p < 0,05$), а в возрастах 60–69, 70–79, 80 лет и старше — несущественное ($p > 0,05$).

Инфекционные болезни роговицы также чаще встречаются у женщин ($114,3 \pm 3,2$ ‰), чем у мужчин ($81,3 \pm 2,6$ ‰). Величина относительного риска составляет 1,41. Статистически значимое различие показателя между женской и мужской популяциями подтверждается в возрастных интервалах 0–9, 40–49, 50–59, 60–69 лет ($p < 0,05$), в возрастах 10–19, 20–29, 30–39, 70–79, 80 лет и старше подтверждается справедливость нулевой гипотезы ($p > 0,05$). Возрастная динамика распространенности инфекционных заболеваний роговицы в мужской популяции характеризуется нелинейным трендом, заметный рост имеет место в возрастах 10–19, 30–39, 40–49 лет. В женской популяции возрастная динамика распространенности инфекционных патологий роговицы в основном линейная, более заметный рост наблюдается в возрастах 10–19, 30–39, 40–49 лет.

Неинфекционные болезни роговицы чаще встречаются среди женщин ($190,8 \pm 4,1$ ‰), относительный риск распространенности по сравнению с мужчинами составляет 1,34. Гендерное различие данного показателя существенное в возрастах 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 50–59 лет. Возрастная динамика распространенности неинфекционных болезней роговицы в мужской популяции суще-

Таблица 2. Распространенность болезней роговицы в возрастно-половых группах населения на 100 тыс. соответствующих возрастно-половых групп

Table 2. The prevalence of corneal diseases in the age-sex groups per 100 thousand of the corresponding age-sex groups

Возраст, годы Age, years	Пол Gender	Все болезни All diseases	Инфекционные Infectious	Неинфекционные Non-infectious	Новообразования Neoplasms
0–9	М	$69,8 \pm 6,2$	$5,6 \pm 1,7$	$61,4 \pm 5,8$	$2,8 \pm 1,2$
	Ж F	$83,0 \pm 7,2$	$13,4 \pm 2,9^{**}$	$65,1 \pm 6,4$	$4,5 \pm 1,6$
10–19	М	$112,7 \pm 9,2^*$	$32,9 \pm 5,0^*$	$78,9 \pm 7,7$	$0,8 \pm 0,8$
	Ж F	$215,1 \pm 13,9^{* **}$	$43,5 \pm 6,2^{* **}$	$170,6 \pm 12,4^{* **}$	$0,9 \pm 0,9$
20–29	М	$123,4 \pm 7,8$	$32,9 \pm 4,1$	$90,0 \pm 6,7$	$0,5 \pm 0,5$
	Ж F	$169,6 \pm 9,5^{* **}$	$45,6 \pm 4,9$	$123,5 \pm 8,0^{* **}$	$0,5 \pm 0,5$
30–39	М	$226,3 \pm 10,6^*$	$90,6 \pm 6,7^*$	$135,2 \pm 8,2^*$	$0,5 \pm 0,5$
	Ж F	$277,2 \pm 11,6^{* **}$	$108,7 \pm 7,3^{* **}$	$168,5 \pm 9,1^*$	—
40–49	М	$376,5 \pm 16,1^*$	$153,2 \pm 10,3^*$	$222,6 \pm 12,4^*$	$0,7 \pm 0,7$
	Ж F	$504,5 \pm 17,6^{* **}$	$205,0 \pm 11,2^{* **}$	$298,2 \pm 13,5^{* **}$	$1,2 \pm 0,8$
50–59	М	$344,1 \pm 15,1$	$140,5 \pm 9,6$	$202,9 \pm 11,6$	$0,7 \pm 0,7$
	Ж F	$466,5 \pm 16,7^{**}$	$197,8 \pm 10,8^{**}$	$267,5 \pm 12,6^{**}$	$1,2 \pm 0,8$
60–69	М	$437,9 \pm 23,3^*$	$168,1 \pm 14,5$	$268,5 \pm 18,3^*$	$1,3 \pm 1,3$
	Ж F	$500,0 \pm 23,4^{**}$	$216,5 \pm 15,4^{**}$	$282,4 \pm 17,6$	$1,1 \pm 1,1$
70–79	М	$424,3 \pm 3,91$	$145,1 \pm 22,9$	$275,6 \pm 31,5$	$3,6 \pm 3,6$
	Ж F	$375,2 \pm 31,8^*$	$138,7 \pm 19,4^*$	$231,1 \pm 25,0$	$5,4 \pm 3,8$
≥ 80	М	$227,4 \pm 46,3^*$	$37,9 \pm 18,9^*$	$189,5 \pm 42,3^*$	—
	Ж F	$193,7 \pm 35,9^*$	$46,7 \pm 17,6^*$	$140,3 \pm 30,6^*$	$6,7 \pm 6,7$
Все возрасты All ages	М	$225,2 \pm 4,5$	$81,3 \pm 2,6$	$142,8 \pm 3,5$	$1,1 \pm 0,3$
	Ж F	$306,6 \pm 5,2^{**}$	$114,3 \pm 3,2^{**}$	$190,8 \pm 4,1^{**}$	$1,5 \pm 0,3$

Примечание. * — $p < 0,05$ — при сравнении с предыдущей возрастной группой; ** — $p < 0,05$ — гендерное различие.

Note. * — $p < 0,05$ — when compared with the previous age group; ** — $p < 0,05$ — gender difference.

ственная в 30–39, 40–49, 60–69, 80 лет и старше, в женской популяции в 10–19, 20–29, 30–39, 40–49, 80 лет и старше.

ОБСУЖДЕНИЕ

По данным J. Сао и соавт. [7], уровень распространенности болезней роговицы составлял 0,8 %, инфекционных кератитов — 0,148 %, что значительно выше уровня этих показателей в нашем наблюдении (0,266 и 0,0979 % соответственно). X. Song и соавт. [1] также указывают более высокую распространенность инфекционных кератитов (0,192 %), чем в нашем наблюдении. Во многих работах по эпидемиологической характеристике болезней роговицы, вместо данных о частоте выявления в популяции, приведено распределение случаев этих патологий по возрастнополовым группам пациентов [2–5, 8]. Так, например X. Li и соавт. [8] приводят таблицы с заголовками «Prevalence of infections corneal diseases», «Prevalence of noninfectious corneal diseases», где представлено распределение случаев патологии по клиническим формам. Свои данные мы сравниваем со структурными показателями работы [10]. Так, например, возрастной состав больных с болезнями роговицы в нашей работе и работе X. Li и соавт. [8] составлял: 0–9 лет — 4,24 и 5,85 %; 10–19 лет — 6,42 и 7,04 %; 20–29 лет — 9,43 и 9,06 %; 30–39 лет — 16,94 и 16,29 %; 40–49 лет — 22,67 и 22,04 %; 50–59 лет — 21,66 и 21,05 %; 60–69 лет — 13,45 и 13,37 %; 70–79 лет — 4,27 и 4,53 %; 80 лет и старше — 0,88 и 0,77 %. Возрастной состав больных инфекционными патологиями роговицы, по нашим данным и данным A. Badawi и соавт. [2], в основном сходный: 1,4 и 1,2 % в возрасте 0–9 лет; 4,1 и 3,3 % в возрасте 10–19 лет; 6,9 и 6,5 % в возрасте 20–29 лет; 18,2 и 17,6 % в возрасте 30–39 лет; 25,1 и 20,4 % в возрасте 40–49 лет; 24,6 и 27,8 % в возрасте 50–59 лет; 19,7 и 23,3 % в возрасте 60 лет и старше. Очевидно, что, несмотря на разный уровень распространенности болезней роговицы в г. Баку (по нашим данным) и в Китае (по данным X. Song и соавт. [1], J. Сао и соавт. [7]), их возрастная структура достаточно близкая.

ВЫВОДЫ

1. По данным обращаемости населения в амбулаторно-поликлинические учреждения г. Баку, распространенность болезней роговицы составляет $266,1 \pm 3,4$ в расчете на 100 тыс. населения, в том числе инфекционных $97,9 \pm 2,1$ / 0_{000} и неинфекционных $166,9 \pm 2,7$ / 0_{000} .

2. Распространенность болезней роговицы в мужской популяции ($225,2 \pm 4,5$ / 0_{000}) существенно меньше, чем в женской популяции ($306,6 \pm 5,2$ / 0_{000}).

3. Распространенность болезней роговицы зависит от возраста, возрастная динамика патологий нелинейна, основным трендом является рост до 60 лет и уменьшение после 60 лет.

Литература/References

1. Song X., Xie L., Tan X., et al. A multi-center, cross-sectional study on the burden of infections keratitis in China. PLOS ONE. 2014; 9 (12): 113843. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113843>
2. Badawi A., Moemen D., El-Tantawy N. Epidemiological clinical and laboratory findings of infections keratitis in Mansoura Ophthalmic Center, Egypt. J. Ophthalmol. 2017; 10 (1): 61–7. doi: 10.18240/ijo.2017.01.10
3. Lin C., Prajna L., Srinivasan M., et al. Seasonal trends of microbial keratitis on South India. Cornea. 2012; 31 (10): 1123–7. doi: 10.1097/ICO.0b013e31825694d3
4. Tewari A., Sood N., Vegad M., Mehta D. Epidemiological and microbiological profile of infective keratitis in Ahmedabad. Indian J. Ophthalmol. 2012; 60 (4): 267–72. doi: 10.4103/0301-4738.98702
5. Collier S., Gronostaj M., Mac Gurn A., et al. Estimated burden of keratitis — United States, 2010. MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. 2014; 63 (45): 1027–30.
6. Al-Ghafri A., Al-Raisi A. The epidemiology of nonviral microbial keratitis in a tertiary care center in Muscat, Oman. Oman J. Ophthalmol. 2018; 11 (3): 213–19. doi: 10.4103/ojo.OJO_4_2018
7. Cao J., Yang Y., Yang W., et al. Prevalence of infections keratitis in Central China. BMC Ophthalmology. 2014; 14: 43. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-43>
8. Li X., Wang L., Dustin L., Wei Q. Age distribution of various corneal diseases in China by histopathological examination of 3112 surgical specimens. IOVS. 2014; 55: 3022–8. doi: <https://doi.org/10.1167/iov.13-13805>
9. Абдулалыева Ф.И. Эпидемиология кератоконуса в разных странах. Вестник офтальмологии. 2018; 1: 104–6. [Abdulaliyeva F.I. Epidemiology of keratoconus in different countries. Vestnik ophthalmologii. 2018; 1: 104–6 (in Russian)]. doi 10.17116/oftalma20181341104-106
10. Суркова В.К., Оганисян К.Х. Эпидемиология первичных кератоконусов. Вестник ОГУ. 2015; 12: 234–8. [Surkova V.K., Oganisyan K.H. Epidemiology of primary keratoectasia. Vestnik OGU. 2015; 12: 234–8 (in Russian)].
11. Стентон Г. Медико-биологическая статистика. Москва: Практика; 1999. [Stenton G. Medical and biological statistics. Moscow: Practice; 1999 (in Russian)].

Поступила: 19.05.2020. Переработана: 19.06.2020. Принята к печати: 20.06.2020

Originally received: 19.05.2020. Final revision: 19.06.2020. Accepted: 20.06.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой
Минздрава Азербайджанской Республики, ул. Джавадхана, д. 32/15,
Баку, AZ 1114, Азербайджан

Полад Магеррам оглы Магеррамов — д-р философии по медицине,
научный сотрудник научно-информационного и организационно-
методического отдела

Для контактов: Магеррамов Полад Магеррам оглы,
maharramov@mail.ru

National Centre of Ophthalmology named after acad. Zarifa Alyeva, Ministry
of Health of the Republic of Azerbaijan, 32/15, Javadhana st., Baku,
AZ 1114, Azerbaijan

Polad Maharram ogli Maharramov — Dr. of Philosophy in Medicine,
researcher, scientific information and organizational and methodological
department

Contact information: Polad Maharram ogli Maharramov,
maharramov@mail.ru

Перспективы применения тонометра ТВГД-02 для ассистированного мониторинга внутриглазного давления в домашней практике

О.М. Филиппова¹✉, А.М. Бессмертный¹, М.Н. Кузин², С.Ю. Петров¹

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

² Научно-технический центр «АО "Елатомский приборный завод"», ул. Высоковольтная, д. 48, корпус Б, Рязань, 390029, Россия

Цель работы — оценка безопасности и удобства самостоятельного применения тонометра внутриглазного давления ТВГД-02 пользователями в домашних условиях без привлечения медицинских работников. **Материал и методы.** 42 человека сформировали 30 пар: пользователь-пациент и пользователь-ассистент. В 9 парах каждый участник исполнял роль и пациента, и ассистента. Участники самостоятельно обучались в домашних условиях методике трансальбебрального измерения внутриглазного давления (ВГД), проводили тестирование на контрольном устройстве прибора и измерение ВГД пользователю-пациенту. В анкете пользователи отмечали удобство и безопасность применения тонометра по 5-балльной шкале. **Результаты.** Среди пользователей-ассистентов были представлены лица (средний возраст — $59,68 \pm 17,20$ [22; 83] года) с различным образовательным уровнем. Из пользователей-пациентов ($60,64 \pm 17,10$ [22; 82] года) в 82,14 % в исследовании принимали участие лица с глазной патологией, в 35,7 % случаев у пациентов имелась глаукома с сопутствующей офтальмопатологией. В 100 % случаев участники смогли самостоятельно разобраться в том, как правильно подготовить тонометр к работе и выполнить измерение ВГД. Точность и воспроизводимость результатов измерения значительно повысились с усовершенствованием навыков работы с тонометром: в 1-й день разброс данных в серии измерений составлял для контрольного устройства $2,07 \pm 1,70$ [7; 0], а для офтальмотонуса пользователя-пациента — $2,89 \pm 1,91$ [8; 0] мм рт. ст., а на 5-й день точность измерений значительно возросла и этот показатель уменьшился до $1,21 \pm 0,72$ [2; 0] и $0,85 \pm 0,69$ [2; 0] мм рт. ст. соответственно. Пользователи оценили легкость выполнения различных этапов применения прибора от $4,21 \pm 0,67$ до $5,0 \pm 0,0$ балла. **Заключение.** Трансальбебральная тонометрия с помощью тонометра ТВГД-02 дает возможность адекватной оценки ВГД у пациентов при ассистированной тонометрии в домашней практике. Самостоятельное изучение информации о принципах работы прибора и методике его применения делает возможным приобретение навыков использования тонометра без участия медицинского персонала.

Ключевые слова: трансальбебральная тонометрия; внутриглазное давление; глаукома, самостоятельный контроль

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Филиппова О.М., Бессмертный А.М., Кузин М.Н., Петров С.Ю. Перспективы применения тонометра ТВГД-02 для ассистированного мониторинга внутриглазного давления в домашней практике. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 27-35. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-27-35>

Prospects of using the TVGD-02 tonometer for assisted monitoring of intraocular pressure at home

Olga M. Filippova¹✉, Alexander M. Bessmertny¹, Mikhail N. Kuzin², Sergey Yu. Petrov¹

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

² Research and Development Center of Yelatma Instrument Making Enterprise, Bldg B, 48, Vysokovolt'naya St., Ryazan, 390029, Russia
changa2@mail.ru

Purpose: to evaluate the safety and convenience of self-using the intraocular pressure tonometer TVGD-02 at home with no participation of medical professionals. **Material and methods.** 42 people formed 30 pairs: a patient and an assistant. In 9 pairs, each person played both roles. The participants practiced the technique of transpalpebral measurement of intraocular pressure (IOP) at home, and, as assistants, measured IOP of their partner patients. All subjects were asked to fill in a questionnaire to evaluate the convenience and safety of the tonometer use by a 5-point system. **Results.** The assistant users, aged 22 to 83 (ave. 59.68 ± 17.20 years) had diverse educational levels. Of the patient users, aged 22 to 82 (ave. 60.64 ± 17.10 years), 82.14 % had ocular pathology, while 35.7 % had glaucoma with concomitant pathology. In 100 % of cases, the participants required no professional assistance to properly prepare the tonometer for operation and perform IOP measurement. The accuracy and reproducibility of measurement results significantly increased with the assistants' gaining skills of operating the tonometer. On the 1st day, the data obtained in a series of measurements scattered for the control block within 2.07 ± 1.70 [7; 0] mm Hg, while the measured IOP of the patient scattered within 2.89 ± 19.10 [8; 0]. In contrast, on the 5th day, measurement accuracy increased significantly and the scatter dropped to 1.21 ± 0.72 [2; 0] and 0.85 ± 0.69 [2; 0] mm Hg, respectively. The users rated the ease of using the device at different stages from 4.21 ± 0.67 to 5.0 ± 0.0 points. **Conclusion.** Assisted transpalpebral tonometry with the TVGD-02 tonometer ensures an adequate assessment of IOP in patients at home. The principles of device operation and the technique can be learned and skills can be gained without the participation of medical personnel.

Keywords: transpalpebral tonometry; intraocular pressure; glaucoma; self-monitoring

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: Filippova O.M., Bessmertny A.M., Kuzin M.N., Petrov S.Yu. Prospects of using the TVGD-02 tonometer for assisted monitoring of intraocular pressure at home. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 27-35 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-27-35>

Контроль внутриглазного давления (ВГД) при глаукоме является важнейшим условием адекватного медицинского сопровождения этого заболевания. Без сведений об уровне офтальмотонуса пациента, его вариативности в течение различных временных промежутков — суток, месяцев, лет — невозможен контроль прогрессирования заболевания. Именно ВГД является единственным управляемым параметром, медикаментозная, лазерная либо хирургическая коррекция которого позволяет добиться стабилизации глаукомного процесса и сохранения зрительных функций пациента.

Однако осуществление мониторинга ВГД до последних лет ограничивалось необходимостью визита больного глаукомой к офтальмологу, поскольку измерение офтальмотонуса было возможно только с помощью квалифицированного медперсонала, даже несмотря на то, что в настоящее время существуют мобильные приборы и методики, не требующие обязательного визита пациента в учреждение здравоохранения [1, 2].

Очевидно, что выявление индивидуальной суточной кривой или циркадианного ритма ВГД, требующее неоднократных измерений, пожизненный контроль офтальмотонуса приводят к значительным физическим и временным потерям, создают дискомфорт для пациента, снижают уровень его жизни и комплаентность, также при этом нерационально расходуются материальные и трудовые ресурсы учреждений здравоохранения. В то же время частота заболеваемости

глаукомой возрастает в соответствии с продолжительностью жизни населения, подавляющее число больных глаукомой — люди старшей возрастной группы, коморбидность которых порой создает препятствия для неоднократных визитов в лечебные учреждения с целью более частого измерения ВГД [3–5].

Особенности течения глаукомы, приводящей к значительной доле инвалидизации среди страдающих этим заболеванием людей, определяют актуальность контроля ВГД автономно от медицинского персонала. При значительном многообразии приборов, с помощью которых можно выполнять измерение офтальмотонуса, в многочисленных исследованиях обсуждается их прецизионность и допустимость использования для персонализированного контроля при различных заболеваниях [6–12]. Оптимальным вариантом при глаукоме, безусловно, является возможность измерения ВГД в домашних условиях с той частотой, которая необходима при индивидуальном течении заболевания.

Усилиями отечественных ученых, инженеров и офтальмологов в последние годы предприняты шаги по решению проблемы самостоятельного контроля ВГД пациентом или его помощником — ассистентом. Результатом таких усилий стало появление тонометра ТВГД-02 (АО «Елатомский приборный завод»), в конструкции которого объединены функциональная эффективность, практичность и безопасность применения.

Транспальпебральный тонометр ТВГД-02 — компактный прибор, предназначенный для измерения ВГД, отличительной особенностью которого является отсутствие контакта с роговицей пациента. Основным физическим принципом, заложенным в основу действия данного прибора, является регистрация периода свободных затухающих колебаний упругой системы, созданной при контакте штока прибора и глазного яблока. Электромагнитным способом упруго-подвижный шток прибора (весом 10 г) приводится в колебательные движения с частотой около 150 Гц и амплитудой в сотые доли миллиметра. Вибрационное воздействие на глаз пациента осуществляется в течение нескольких секунд и ощущается им только тактильно. С помощью физико-математической обработки измеренные параметры статического и динамического воздействия прибора переводятся в единицы ВГД, и полученный показатель отображается на дисплее тонометра [13].

При разработке прибора его конструктивные параметры и измерительная прецизионность были определены в ряде исследовательских работ, в том числе на физико-математических моделях, а затем апробированы в клинической практике, доказавшей эффективность и безопасность прибора [13, 14]. Актуальность возможности измерения ВГД у пациентов с глаукомой без участия медперсонала в домашних условиях определила следующий вектор практического применения тонометра — его адаптацию для пациента и его окружения. Для этого была проведена большая работа по оптимизации технических параметров, дизайна, информативности выводимых на дисплей параметров, а затем подготовке инструкций к прибору и описания методики измерения, рассчитанных на обучение лиц, не имеющих отношения к медицинской деятельности

ЦЕЛЬ работы — оценка безопасности и удобства самостоятельного применения пользователями тонометра ТВГД-02 для измерения ВГД в домашних условиях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В 2020 г. на базе ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца» проведено клиническое контролируемое нерандомизированное исследование.

В ходе исследования проведена оценка возможности пользования тонометром ТВГД-02 для мониторинга ВГД в домашней практике без привлечения медицинских работников. В исследовании приняли участие 42 человека, сформировавших 30 пар, в которых взаимодействовали пользователь-пациент и пользователь-ассистент. В терминологии данного исследования «пользователь-пациент» — человек, которому проводилось измерение офтальмотонуса транспальпебральным тонометром ТВГД-02. Термином «пользователь-ассистент» обозначено лицо из ближайшего окружения пользователя-пациента, не имеющее медицинской подготовки, выполнявшее измерение ВГД с помощью тонометра по методике, указанной в инструкции по применению прибора. В подавляющем большинстве случаев пары составляли родственники, проживавшие совместно. При этом к самостоятельному изучению инструкции привлекались оба пользователя, и в 18 случаях (9 пар) каждый человек из пары попеременно находился в роли и пациента, и ассистента, что позволило в дальнейшем сформировать полноценное заключение о перспективах использования прибора для асистируемой тонометрии с «обеих точек зрения».

Для включения пользователей в исследование были разработаны определенные требования.

Критерии включения для субъектов, выступающих в роли потенциальных пользователей-ассистентов:

возраст — от 18 лет и старше; пол мужской и женский; уровень образования — любой, кроме среднего и высшего медицинского образования; вид профессиональной деятельности — любой, кроме профессиональной деятельности в категории «медицинский работник»; отсутствие предшествующего опыта работы с тонометром ТВГД-02; отсутствие критериев исключения участия в исследовании.

Критерии включения для субъектов исследования, выступающих в роли потенциальных пользователей-пациентов: возраст — от 18 лет и старше; пол мужской и женский; уровень образования — любой, кроме среднего и высшего медицинского образования; вид профессиональной деятельности — любой, кроме профессиональной деятельности в категории «медицинский работник»; отсутствие предшествующего опыта работы с тонометром ТВГД-02; отсутствие критериев исключения участия в исследовании.

Критерии исключения из участия в исследовании субъектов, выступающих в роли потенциальных пользователей-ассистентов: возраст моложе 18 лет; наличие медицинского образования; опыт работы на медицинской должности; некорректируемая или корректируемая (с помощью очков, контактных линз) острота зрения менее 0,5 (по Сивцеву); нарушения слуха любого генеза, препятствующие восприятию звука в диапазоне часто 500–2000 Гц (снижение слуха на 40 % и более от нормальных значений).

Для лиц, выступающих в роли потенциальных пользователей-пациентов: патологические состояния верхнего века (воспалительные заболевания, рубцы, деформация века); любые инфекционно-воспалительные заболевания глаза и его придаточного аппарата; выраженная патология склеры в области измерения.

Если по результатам ознакомления субъект сообщал о готовности участвовать в исследовании, соответствовал критериям включения и не имел критериев исключения из участия в исследовании, то оформлялось информированное добровольное согласие за подписью участника и исследователя, после чего субъект включался в окончательную выборку исследования.

Продолжительность участия каждого субъекта в исследовании составила 7 календарных дней.

Дизайном клинического исследования предусматривалось самостоятельное обучение субъектов, выступающих в роли потенциальных пользователей-ассистентов тонометра ТВГД-02, принципам устройства и работы тонометра по руководству, прилагаемому к прибору. Затем ежедневно в течение 5 дней в соответствии с полученными знаниями следовало в домашних условиях проводить измерение ВГД пользователю-пациенту с фиксацией полученных результатов в индивидуальной регистрационной карте, в которую вносились также персональные данные о пользователе-ассистенте и пользователе-пациенте. По завершении серии измерений в специальной анкете-опроснике пользователи оценивали удобство и безопасность применения тонометра ТВГД-02 по 5-балльной системе и вносили свои замечания и рекомендации.

На заключительном этапе в условиях учреждения здравоохранения пара пользователей демонстрировала полученные навыки в присутствии исследователя, который фиксировал свои замечания по ходу выполнения измерений и также проводил контрольное измерение офтальмотонуса тонометром ТВГД-02 с целью сравнительной оценки точности полученных результатов.

Таким образом, при проведении исследования планировалось провести проверку навыков по использованию тонометра ТВГД-02, полученных субъектами исследования

в результате самостоятельного обучения, и выявить путем наблюдения ошибки, допускаемые субъектами исследования при самостоятельном использовании тонометра. С помощью анкетирования выявляли сложности, возникшие у субъектов исследования при использовании тонометра. Все неблагоприятные события, которые могли возникнуть в процессе эксплуатации тонометра внутриглазного давления ТВГД-02, предполагалось регистрировать в акте неблагоприятных событий.

Кроме того, задачей исследования была оценка удобства и безопасности ассистированного использования субъектами тонометра ТВГД-02, а также влияния допущенных пользователями ошибок на увеличение риска возникновения неблагоприятных событий.

Краткая информация о тонометре ТВГД-02 и методике его использования. Используемый в настоящем исследовании прибор для измерения ВГД — тонометр ТВГД-02 — предназначен для измерения через веко у взрослых и детей истинного и тонометрического ВГД без использования анестетиков (рис. 1). По технической документации изготовителя рабочий диапазон прибора составляет от 5 до 60 мм рт. ст., при этом точность измерения регламентируется при измерении истинного давления в пределах от 7 до 50 мм рт. ст., при измерении тонометрического — от 15 до 53 мм рт. ст. Технические характеристики представлены в таблице 1.



Рис. 1. Вид тонометра ТВГД-02 в футляре
Fig. 1. View of the TVGD-02 tonometer in the case



Рис. 2. Проверка работоспособности тонометра на контрольном устройстве
Fig. 2. Checking the tonometer's operability on the control device



Рис. 3. Шток тонометра ТВГД-02, осуществляющий измерение ВГД
Fig. 3. The TVGD-02 tonometer rod provides IOP-measurement

Таблица 1. Технические характеристики тонометра ТВГД-02
Table 1. Technical characteristics of the TVGD-02 tonometer

Наименование характеристики Name of the characteristic	Значение Value
Диапазон показаний внутриглазного давления (ВГД) по Гольдману, мм рт. ст. Range of intraocular pressure (IOP) by Goldmann tonometry readings, mm Hg	от 5 до 60 from 5 to 60
Диапазон измерений ВГД по Гольдману, мм рт. ст. Scale range of intraocular pressure (IOP) by Goldmann tonometry readings, mmHg	от 7 до 50 from 7 to 50
Пределы допускаемой абсолютной погрешности измерения ВГД по Гольдману, мм рт. ст., в диапазоне: — от 7 до 23 мм рт. ст. — выше 23 мм рт. ст. IOP measurement accuracy tolerance by Goldmann tonometry readings, mm Hg, range of variation: — from 7 to 23 mm Hg — over 23 mm Hg	± 2 ± 5 ± 2 ± 5
Режимы измерения: — ВГД по Гольдману — ВГД по Маклакову Measurement modes: — IOP by Goldmann — IOP by Maklakov	И Т True Tonometric
Время измерения ВГД, с, не более IOP measurement time, s, max	2

Перед началом измерений требовалось проводить проверку работы тонометра на контрольном устройстве с фиксацией результатов измерений в 3 попытках (рис. 2).

Для обеспечения точности измерения офтальмотонуса тонометром ТВГД-02 человек, которому проводится измерение, находится в положении лежа или полусидя с запрокинутой назад головой так, чтобы положение головы было максимально приближено к горизонтальному. При этом взгляд должен быть направлен на тест-объект под углом 45°. Контакт штока прибора (рис. 3) с верхним веком пациента осуществлялся при строго вертикальном положении тонометра в зоне 3 мм от ресничного края века. Процедура измерения занимает всего несколько секунд, сопровождается звуковым сигналом, вибрация штока не вызывает неприятных ощущений. Результаты измерения выводятся на дисплей прибора.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общие сведения о субъектах исследования. В исследовании приняли участие 42 человека, сформировавших 30 пар, в которых взаимодействовали пользователь-пациент и пользователь-ассистент. В 18 случаях (9 пар, 18 человек) каждый человек из пары попеременно находился в роли и пациента, и ассистента. Таким образом, в исследование были включены 30 пользователей, выступавших в роли пациентов,

и 30 пользователей-ассистентов, соответствовавших критериям включения и не имевших критериев исключения. Из них двое пользователей были вынуждены выйти из исследования по собственному желанию в связи с невозможностью его продолжить (внеплановые командировки). Окончательный анализ полученных результатов проведен по данным 28 пользователей-пациентов и 28 пользователей-ассистентов (табл. 2).

Данные подвергнуты *статистической обработке* и представлены в формате «среднее значение \pm стандартное отклонение» ($M \pm \sigma$), указаны максимальное и минимальное значения в серии данных [max; min].

Среди пользователей-ассистентов в исследовании представлены лица широкого возрастного диапазона (от 22 до 83 лет) и с различным образовательным уровнем. У пользователей-пациентов (в возрасте от 22 до 82 лет) в 82,14 % случаев отмечена глазная патология, в 35,7 % случаев у пациентов имела глаукома с сопутствующей патологией.

Результаты выполнения заданий по использованию тонометра ТВГД-02 фиксировались в индивидуальной регистрационной карте. В целом существенных ошибок, следствием которых могло бы стать возникновение нежелательных явлений или значительное искажение результатов измерений, не выявлено. Пользователи-ассистенты строго придерживались предложенного алгоритма работы с прибором, описанного в инструкции к тонометру, и отмечали доступность методики измерения. Однако некоторые отмечали, что в первые дни у них возникали незначительные физические и психологические трудности, связанные с освоением методики («трудно фиксировать руку», «страшно ставить тонометр на глаз»), при приобретении навыка в последующие дни эти трудности были преодолены.

Результаты самостоятельной работы пользователей с тонометром ТВГД-02 в домашней практике. Проверка работы тонометра на контрольном устройстве. После самостоятельного ознакомления с инструкцией к тонометру ТВГД-02 пользователям-ассистентам предлагалось в домашних условиях ежедневно в течение 5 дней проводить тестирование прибора на контрольном устройстве, фиксируя результаты 3 измерений в листе самоконтроля индивидуальной регистрационной карты участника.

В таблице 3 представлены средние значения разброса данных, полученных в 3 попытках (ΔP), т. е. показана разница между максимальными и минимальными значениями в серии измерений ($P_{\max} - P_{\min}$) в течение 5 дней, а также максимальные и минимальные значения флуктуаций.

Обращает на себя внимание уменьшение максимальных значений разброса полученных данных с течением времени, что может быть объяснено совершенствованием навыков проведения методики и уменьшением технических ошибок при обращении с тонометром (рис. 4).

Результаты самостоятельного измерения ВГД пользователем-ассистентом у пользователя-пациента. В таблице 4 представлены данные, отражающие разброс показателей ВГД пациента в 3 попытках (ΔP), аналогично таблице 3. Прослеживается уменьшение с течением времени средних значений показателей и среднеквадратичного отклонения, а также снижение максимальной величины флуктуаций, что свидетельствует о выработке устойчивых пользовательских навыков и успешном овладении методикой измерения ВГД с помощью тонометра ТВГД-02 (рис. 4).

На рисунке 4 представлены точечные диаграммы, объединяющие флуктуации данных, полученных при измерениях, проведенных пользователями-ассистентами в домашней практике на контрольном устройстве тонометра ТВГД-02 и

Таблица 2. Общие сведения о пациентах
Table 2. General information about patients

Данные Data	Пользователь-пациент User/Patient	Пользователь-ассистент User/Assistant
Возраст участника, лет Participant's age, years	60,64 \pm 17,10 22–82	59,68 \pm 17,20 22–83
Мужчины Male	10 (35,7 %)	14 (50 %)
Женщины Female	18 (64,3 %)	14 (50 %)
Диагноз Diagnosis		
Основной Primary	Здоров/Healthy — 5 (17,86 %) Катаракта/Cataract — 5 (17,86 %) Глаукома/Glaucoma — 10 (35,7 %) Артифакция/Pseudophakia — 2 (7,14 %) Пресбиопия/Presbyopia — 2 (7,14 %) Миопия/Myopia — 4 (14,28 %)	Соответствовал критериям включения Compliance for inclusion criteria
Сопутствующий Secondary	Артифакция/Pseudophakia — 4 (14,28 %) Катаракта/Cataract — 7 (25,0 %) Пресбиопия/Presbyopia — 3 (10,71 %) Миопия/Myopia — 2 (7,14 %) Не выявлено/Not detected — 12 (42,86 %)	
Уровень образования Level of education		
Начальное, среднее, среднее специальное, высшее Primary, secondary, advanced higher	Соответствовал критериям включения Compliance for inclusion criteria	Высшее (гуманит.)/Higher education (humanities) — 9 (32,14 %) Высшее (технич.)/Higher (technical) — 5 (17,86 %) Высшее (незак.)/Higher (incomplete) — 2 (7,14 %) Среднее спец. (гуманит.)/Secondary special (humanit.) — 5 (17,86 %) Среднее спец. (технич.)/Secondary special (technical) — 5 (17,86 %)

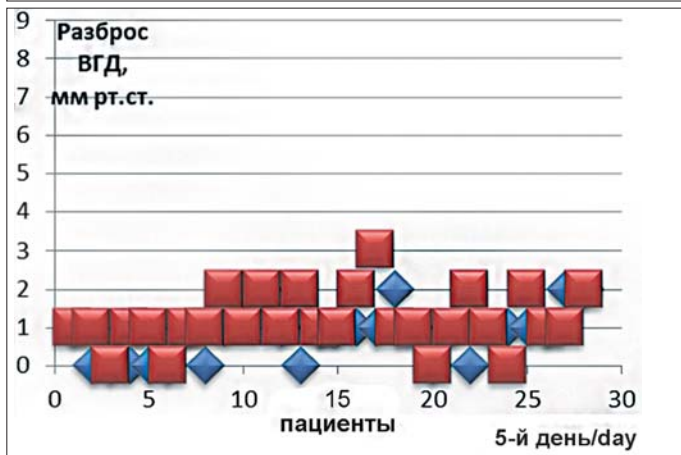
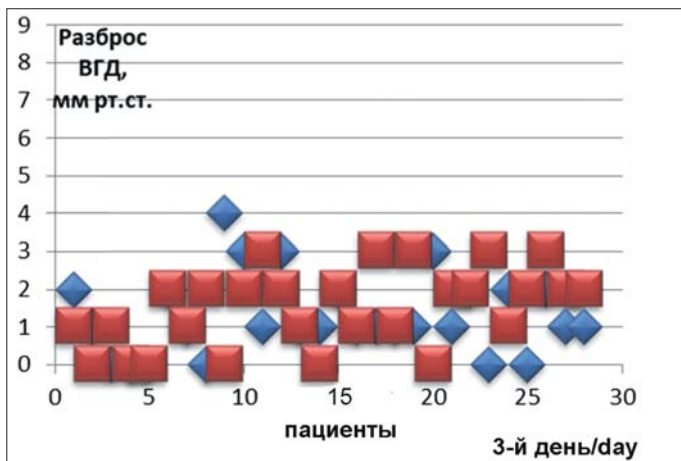
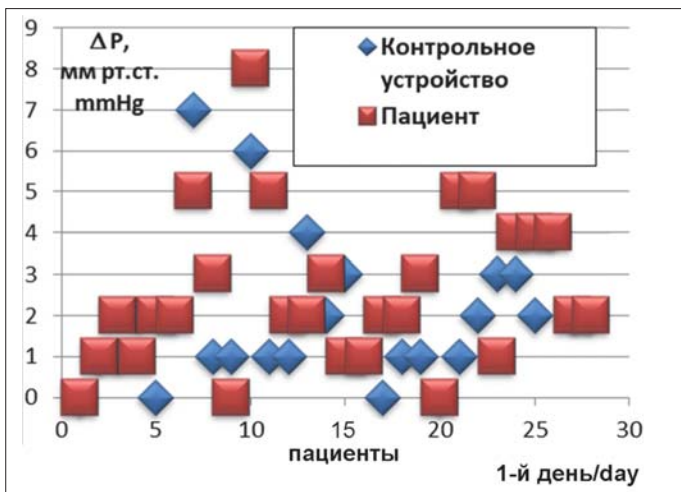


Рис. 4. График разброса показателей ВГД (ΔP) при измерении на контрольном устройстве и у пользователя-пациента

Fig. 4. Scatter chart of IOP values (ΔP) measured on the control device and the user-patient

у пользователей-пациентов. Очевидно, что разброс данных, полученных в 1-й день измерений, значительно уменьшается к 5-му дню как при проведении измерений на контрольном устройстве, так и при ассистированной тонометрии у лиц, выступавших в роли пользователя-пациента. Если в 1-й день разброс данных в серии измерений составлял для контрольного устройства $2,07 \pm 1,70$ [7; 0] мм рт. ст., а для ВГД пользователя-пациента $2,89 \pm 1,91$ [8; 0], то на 5-й день точность измерений значительно возросла и этот показатель уменьшился до $1,21 \pm 0,72$ [2; 0] и $0,85 \pm 0,69$ [2; 0] мм рт. ст. соответственно.

Таблица 3. Результаты проверки работы тонометра ТВГД-02 на контрольном устройстве
Table 3. Results of checking the operation of the TVGD-02 tonometer on the control device

Флуктуации результатов трех измерений, ΔP , мм рт. ст. Fluctuations in the three measurement results, ΔP , mm Hg				
День Day				
1	2	3	4	5
$2,07 \pm 1,70$ [7; 0]	$1,40 \pm 0,81$ [4; 0]	$1,30 \pm 1,04$ [4; 0]	$0,82 \pm 0,60$ [2; 0]	$0,85 \pm 0,69$ [2; 0]

Таблица 4. Результаты измерений тонометром ТВГД-02 офтальмотонуса пациента
Table 4. Results of patient's IOP measurements with the TVGD-02 tonometer

Флуктуации результатов трех измерений, P, мм рт. ст. Fluctuations in the three measurement results, P, mm Hg				
День Day				
1	2	3	4	5
$2,89 \pm 1,910$ [8; 0]	$1,79 \pm 1,72$ [4; 0]	$1,46 \pm 1,02$ [3; 0]	$1,39 \pm 1,32$ [3; 0]	$1,21 \pm 0,72$ [2; 0]

В подавляющем большинстве больные глаукомой — это люди старшей возрастной группы. Использование тонометра в домашней практике предполагает участие в контроле ВГД лиц, проживающих совместно с пациентом, нередко — мужей и жен, входящих в ту же возрастную категорию. В проведенном исследовании в 17 (60,7 %) случаях возраст пользователей-ассистентов превышал 60 лет, максимальный возраст участника составил 83 года, при этом все обучающиеся успешно справились с задачами исследования, включая формирование новых компетенций. Повышение воспроизводимости показателей в серии измерений с течением времени свидетельствует о доступности восприятия информации при самостоятельном изучении инструкции к прибору и быстром формировании устойчивых навыков работы с тонометром.

Результаты анкетирования пользователей тонометра ТВГД-02. Наибольший интерес в проведенном исследовании, безусловно, представляет субъективная оценка пользователями безопасности, удобства и эффективности использования тонометра ТВГД-02 при самостоятельном применении в домашних условиях.

После завершения серии измерений в течение 5 дней, включавшей ежедневное тестирование прибора на контрольном устройстве и измерение офтальмотонуса пользователю-пациенту, участникам была предложена балльная оценка рассматриваемых позиций, при этом низший балл свидетельствовал о сложности выполнения какого-либо действия, а высший (5 баллов) — о легкости и удобстве манипуляции. Была также предоставлена возможность внесения замечаний и рекомендаций по улучшению прибора с точки зрения пользователя.

Подготовка тонометра к работе и проверка на контрольном устройстве. Различные манипуляции при подготовке тонометра к работе и непосредственное проведение измерений ВГД были оценены пользователями от $4,36 \pm 0,81$ до $5,0 \pm 0,0$ балла (табл. 5).

Самую низкую оценку получили манипуляции с колпачком прибора — в 43 % случаев пользователи отмечали, что процесс снятия колпачка неудобен, затруднителен из-за наличия у него формы усеченного конуса, скользящего пластмассового материала и отсутствия упоров для фиксации пальцев. При этом подавляющее большинство пациентов, нуждаю-

щихся в регулярном измерении ВГД, — пациенты с глаукомой, которая развивается у пожилых людей. При наличии сопутствующих заболеваний суставов рук и возрастной мышечной слабости многие из таких потенциальных пользователей могут испытывать сложности с эксплуатацией тонометра. Необходимо отметить, что по результатам предыдущих исследований разработчики прибора неоднократно усовершенствовали его модели, опираясь на обратную связь — рекомендации офтальмологов. Вероятно, этот конструктивный недостаток будет устранен в дальнейшем.

Оценка процедуры измерения ВГД пользователя-пациента. После завершения этапа измерения ВГД балльная оценка пользователей колебалась от $4,21 \pm 0,67$ до $5,0 \pm 0,0$. На первый план вышли комментарии, отражающие в большей степени субъективные ощущения пользователя-пациента от контакта со штоком прибора и его вибрации — 5 (17,86 %). В большинстве случаев эти участники фиксировали небольшой дискомфорт от вибрации в первые измерения, однако в дальнейшем некоторые отмечали их даже как «приятные». В 5 (17,86 %) случаях пациенты испытывали затруднения при попытке измерить давление в положении сидя. Надо отметить, что к финалу исследования оптимальным во всех случаях было признано измерение в положении лежа (табл. 6).

Оценка простоты и удобства использования тонометра ТВГД-02. На заключительном этапе анкетирования проводилась балльная оценка простоты и удобства использования тонометра ТВГД-02. Вопросы, предложенные пользователям, представлены в таблице 7. При этом всего 3 (10,71 %) человека отметили, что не разобрались в устройстве тонометра, но в 100 % случаев участники смогли самостоятельно разобраться в том, как правильно подготовить тонометр к работе и выполнить измерение ВГД. Позитивными представляются результаты анкетирования, по которым в 92,86% случаев участники исследования рекомендовали бы своим знакомым тонометр ТВГД-02 для измерения ВГД в домашних условиях. Это свидетельствует о высокой удовлетворенности пользователей предложенной им самостоятельной практикой и готовности осваивать новые компетенции в стремлении к осознанному контролю собственного здоровья.

На заключительном визите пользователь-ассистент и пользо-

Таблица 5. Подготовка тонометра ТВГД-02 к работе и его проверка на контрольном устройстве

Table 5. Preparing the TVGD-02 tonometer for operation and checking it on the control device

№	Действие Action	Оценка сложности по 5-балльной шкале Difficulty rating on a 5-point scale
1	Извлечение тонометра из футляра Removing the tonometer from the case	$5,0 \pm 0,0$
2	Проверка корпуса и штока тонометра на наличие механических повреждений Checking the tonometer body and rod for mechanical damage	$4,93 \pm 0,26$
3	Установка элементов питания Installing the batteries	$4,89 \pm 0,30$
4	Расположение тонометра штоком вверх и снятие защитного колпачка Positioning the tonometer with the rod up and removing the protective cap	$4,36 \pm 0,81$
5	Включение тонометра Turning on the tonometer	$5,0 \pm 0,0$
6	Оценка готовности тонометра к работе по звуковому и визуальным сигналам Assessment of the tonometer operability by audible and visual signals	$4,93 \pm 0,26$
7	Установка режима измерения и при необходимости его изменение Setting the measurement mode and changing it if necessary	$4,86 \pm 0,35$
8	Проверка работоспособности тонометра на контрольном устройстве Checking the tonometer's operability on the control device	$4,89 \pm 0,30$
9	Дезинфекция тонометра Disinfection of the tonometer	$4,43 \pm 0,73$

Таблица 6. Процедура измерения ВГД

Table 6. Procedure for measuring intraocular pressure

№	Действие Action	Оценка сложности по 5-балльной шкале Difficulty rating on a 5-point scale
1	Контроль и оценка правильности положения тела человека, которому проводится измерение Control and assessment of the correct position of the patient's body during measurement	$4,61 \pm 0,49$
2	Расположение тонометра в руке Positioning the tonometer in the hand	$4,61 \pm 0,48$
3	Принятие правильного положения, необходимого для проведения измерения Taking the correct position for the measurement	$4,57 \pm 0,49$
4	Фиксация взгляда человека, которому проводится измерение, с помощью тест-объекта Fixing the patient's gaze with a test object	$4,46 \pm 0,69$
5	Расправление и удержание верхнего века человека, которому проводится измерение Spreading and holding the patient's upper eyelid	$4,50 \pm 0,63$
6	Установка штока прибора на верхнее веко человека, которому проводится измерение Setting the device rod on the upper patient's eyelid	$4,21 \pm 0,67$
7	Плавное опускание корпуса тонометра и удержание его в опущенном положении с последующим поднятием Smooth lowering of the tonometer body and holding it in the lowered position and then raising it	$4,43 \pm 0,30$
8	Снятие показателей ВГД с дисплея тонометра Taking IOP readings from the tonometer display	$4,96 \pm 0,19$
9	Выключение тонометра Turning the tonometer off	$5,0 \pm 0,0$
10	Надевание защитного колпачка и укладка тонометра в футляр Putting on the protective cap and putting the tonometer in the case	$4,93 \pm 0,26$

Таблица 7. Анкета. Простота и удобство использования тонометра ТВГД-02
Table 7. Questionnaire. Usability of the TVGD-02 tonometer

Вопрос Question	Ответ Answer
1. Прочитав руководство по эксплуатации, вы поняли, как устроен тонометр ТВГД-02? Да/Нет After reading the instruction manual, have you understood how the tonometer TVGD-02 works? Yes/No	25 (89,29 %)/3 (10,71 %)
2. Прочитав руководство по эксплуатации, вы поняли, как правильно подготовить тонометр ТВГД-02 к работе? Да After reading the manual, have you understood how to properly prepare the TVGD-02 tonometer for operation? Yes	28 (100 %)
3. Прочитав руководство по эксплуатации, вы поняли, как измерить ВГД другому человеку с помощью тонометра ТВГД-02? Да After reading the instruction manual, have you understood how to measure IOP of another person with a tonometer TVGD-02? Yes	28 (100 %)
4. Оцените простоту и доступность (понятность) информации, изложенной в руководстве по эксплуатации тонометра ТВГД-02 по 5-балльной шкале, где 1 — совершенно непонятно, 5 — очень просто и понятно Evaluate the simplicity and accessibility (clarity) of the information provided in the operating manual of the TVGD-02 tonometer on a 5-point scale, where 1 is completely incomprehensible, 5 — is very simple and clear	4,25 ± 0,80
5. Оцените простоту и удобство работы с тонометром ТВГД-02 по 5-балльной шкале, где 1 — очень неудобно и сложно, 5 — очень удобно и просто Evaluate the simplicity and operational comfort of the TVGD-02 tonometer on a 5-point scale, where 1 is very inconvenient and difficult, 5 — is very convenient and simple	4,54 ± 0,64
6. Вы бы рекомендовали тонометр ТВГД-02 своим знакомым? Да/Нет Would you recommend the TVGD-02 tonometer to your friends? Yes/No	26 (92,86 %)/2 (7,14 %)

ватель пациент проводили контрольное измерение ВГД с помощью тонометра ТВГД-02 под наблюдением врача-офтальмолога для оценки корректности алгоритма действий в соответствии с рекомендованной методологией.

На этапе подготовки тонометра и его проверки на контрольном устройстве внимание обращали на себя следующие позиции:

1) неудобства, связанные с процессом снятия защитного колпачка — в 3 (10,71 %) случаях: соскальзывание пальцев, слишком тугий захват из-за боязни не справиться с задачей, попытка зацепиться за край колпачка при снятии для лучшей фиксации;

2) нечеткое позиционирование тонометра при измерении на контрольном устройстве — отклонение от вертикальной оси, неплотное вхождение кольца штока в гнездо контрольного устройства.

Однако анализ полученных данных показал, что в подавляющем большинстве случаев разброс результатов в 3 попытках не превышал 2 мм рт. ст., что согласуется с техническими параметрами погрешности прибора, и в среднем отклонение от эталонных значений составило $1,30 \pm 1,20$ мм рт. ст.

Основными ошибками при измерении ВГД у пользователя-пациента, проведенном пользователем-ассистентом под наблюдением врача-офтальмолога, стали:

1) отсутствие четкой фиксации взгляда — в 3 (10,71 %) случаях: некоторое время пользователи-пациенты искали взглядом объект для фиксации взора в необходимом положении, не все пользовались рекомендованной фиксацией на собственной руке или пальцах;

2) проблемы в действиях пользователя-ассистента,

связанные с удержанием века пациента в правильном положении — в 2 (7,14 %) случаях;

3) отклонение тонометра от вертикальной оси в ходе измерения — в 5 (17,86 %) случаях, что может приводить к искажению результатов измерения.

При этом в подавляющем большинстве случаев разброс результатов в 3 попытках не превышал 2 мм рт. ст., что согласуется с техническими параметрами погрешности прибора, и в среднем отклонение составило $1,20 \pm 1,18$ мм рт. ст.

Исходя из комментариев пациентов, участвовавших в исследовании, можно отметить, что при общей удовлетворенности результатами использования тонометра, стабильностью и повторяемостью полученных показателей есть ряд позиций, на которые следует обратить особое внимание офтальмолога. Использование тонометра в домашней практике может быть рекомендовано пациентам с глаукомой для ежедневного контроля ВГД, при этом куратором-офтальмологом необходимо в своем присутствии организовать контрольное измерение офтальмотонуса пациента его ассистентом (сопровождающим лицом). Цель такого контроля — акцентуация на правильном

выполнении всех этапов работы с прибором и безошибочном позиционировании тонометра, повышающем точность полученных результатов.

Контроль неблагоприятных событий, неблагоприятного воздействия и недостатков тонометра ТВГД-02. В соответствии с протоколом в случае возникновения в ходе исследования любого неблагоприятного события необходимо было определить степень его серьезности, вероятность связи его возникновения с воздействием тонометра ТВГД-02, возможность продолжения участия субъекта (пациента) в настоящем исследовании, а также объем и срочность корректирующих мероприятий. Однако при проведении исследования неблагоприятных событий или воздействий не выявлено. Конструкция прибора позволяет использовать его без опасений возникновения потенциальных рисков для пользователей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе исследования организовано самостоятельное ознакомление субъектов, выступающих в роли потенциальных пользователей-ассистентов тонометра ТВГД-02, с принципами его устройства и обучению работе с ним. Проведена проверка навыков по самостоятельному использованию тонометра ТВГД-02, полученных субъектами исследования в результате самостоятельного обучения, выявлены путем наблюдения ошибки, допускаемые участниками исследования при самостоятельном использовании тонометра. Путем анкетирования выявлены сложности, возникшие у пользователей при самостоятельной работе с прибором, проведена оценка влияния допущенных субъектами ошибок на точность результатов измерения, и намечены пути их устранения. Доказано отсутствие

риска возникновения неблагоприятных событий при эксплуатации прибора.

По результатам наблюдения и анкетирования оценено удобство самостоятельного использования субъектами тонометра ТВГД-02.

Точность и повторяемость результатов измерения ВГД, осуществленного участниками исследования, подтверждены врачом-исследователем путем проведения аналогичных контрольных измерений.

Ассистированное применение пользователями в домашней практике тонометра ТВГД-02 обеспечивает возможность адекватной оценки ВГД, безопасно для пациентов и позволяет проводить точное измерение ВГД при самостоятельном использовании, является простым и удобным для пользователей вне зависимости от наличия у них медицинского образования и предыдущего опыта работы с тонометром. Самостоятельное получение информации о принципах работы прибора и методике работы с ним делает возможным приобретение навыков использования тонометра без участия медицинского персонала. Высокая удовлетворенность участников исследования предложенной им самостоятельной практикой свидетельствует о готовности осваивать новые компетенции в стремлении к осознанному контролю собственного здоровья.

Литература/References

1. Dabasia P.L., Lawrenson J.G., Murdoch I.E. Evaluation of a new rebound tonometer for self measurement of intraocular pressure. Br. J. Ophthalmol. 2016; 100: 1139–43. <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307674>
2. Gibbons F.M., Berlin M.S., Töteberg-Harms M. Twenty-four hour intraocular pressure measurements and home tonometry. Curr. Opin. Ophthalmol. 2018; Mar; 29 (2): 111–5. doi: 10.1097/ICU.0000000000000460
3. Нестеров А.П. Глаукома. Москва: Мединформ; 2008. [Nesterov A.P. Glaucoma. Moscow: Medinform; 2008 (in Russian)].
4. 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 characteristics of primary open angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 3 (6): 4–7 (in Russian)].
5. Габдрахманов Л.М., Газизова И.Р., Селезнев А.В. и др. Психология глаукомного больного. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (3): 92–6. [Gabrakhmanov L.M., Gazizova I.R., Seleznev A.V., et al. The psychology of a glaucoma patient. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (3): 92–6 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-92-96>
6. Кушнаревич Н.Ю., Иомдина Е.Н., Бессмертный А.М., Кузин М.Н. Оценка точности и информативности измерения внутриглазного давления с помощью транспальпебральной тонометрии у пациентов в контактных линзах. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (2): 23–8. [Kushnarevich N.Yu., Iomdina E.N., Bessmertny A.M., Kuzin M.N. Estimation of the accuracy and informativeness of measuring intraocular pressure in patients with their contact lenses on by transpalpebral scleral tonometry. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (2): 23–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-2-23-28>
7. Илларионова А.Р., Пилецкий Н.Г. Исследование достоверности показаний тонометра для измерения внутриглазного давления через веко (ТГДЦ-01 «ПРА»). РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001; 2: 55–6. [Illarionova A., Piletsky N. Research results of intraocular pressure reliability indication by transpalpebral tonometer (TGD-01 PRA). RMJ. Clinical ophthalmology. 2001; 2: 55–6 (in Russian)].
8. Филиппова О.М. Транспальпебральная тонометрия: новые возможности регистрации внутриглазного давления. Глаукома. 2004; 1: 54–6. [Filippova O.M. Transpalpebral tonometry: new possibilities of intraocular pressure registration. Glaucoma. 2004; 1: 54–6 (in Russian)].
9. Егоров Е.А., Романова Т.Б., Кац Д.В., Баева Н.Г., Алябьева Ж.Ю. Транспальпебральная тонометрия — перспективный метод контроля внутриглазного давления. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2016; 2: 75–8. [Egorov E.A., Romanova T.B., Katz D.V., Baeva N.G., Alyabyeva Zh.Yu. Transpalpebral tonometry — the perspective method of the IOP control. RMJ. Clinical ophthalmology. 2016; 2: 75–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21689/2311-7729-2016-16-2-75-78>
10. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Антонов А.А. Диагностические возможности транспальпебральной тонометрии индикатором ИГД-03. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (3): 17–23. [Avetisov E.S., Eriчев V.P., Antonov A.A. Diagnostic capabilities of transpalpebral tonometry with IGD-03. National journal glaucoma. 2016; 15 (3): 17–23 (in Russian)].
11. Greene P.R., Sergienko N.M., Wang S.K. Review: measurement techniques for intraocular pressure. Optom. Open Access. 2016; 1: 3. <https://doi.org/10.4172/2476-2075.1000118>
12. Wisse R., Peters N., Imhof S.M., van der Lelija A. Comparison of Diaton transpalpebral tonometer with applanation tonometry in keratoconus. Int. J. Ophthalmol. 2018 Mar.; 9 (3): 395–8. doi: 10.18240/ijo.2016.03.12
13. Дыкин В.И., Ивашичев К.В., Корнев Н.П., Мухеев А.А., Соломаха В.Н. Тонومتر внутриглазного давления динамического типа. Медицинская техника. 2013; 4 (280): 33–6. [Dykin V.I., Ivanishchev K.V., Kornev N.P., Mikheev A.A., Solomakha V.N. Device for calibration of the TVGP-01 dynamic tonometr. Biomed. Eng. 2013; 47: 209–12 (in Russian)]. <https://doi.org/10.1007/s10527-013-9373-2>
14. Иомдина Е.Н., Клевцов Э.А., Ивашичев К.В. и др. Экспериментальное моделирование как основа определения оптимальных параметров датчика для транспальпебральной тонометрии. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (6): 27–32. [Iomdina E.N., Klevtsov E.A., Ivanishchev K.V., et al. Experimental simulation for determining optimal design parameters of a transpalpebral tonometry sensor. Vestnik oftalmologii. 2019; 135 (6): 27–32 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913506127>

Вклад авторов в работу: О.М. Филиппова — дизайн и проведение клинических исследований, написание статьи; А.М. Бессмертный — проведение клинических исследований; М.Н. Кузин — дизайн и техническое обеспечение исследования; С.Ю. Петров — написание статьи, редактирование.

Author's contribution: O.M. Filippova — design of the study, clinical examinations; A.M. Bessmertny — clinical examinations; M.N. Kuzin — design of the study, technical support; S.Yu. Petrov — writing and editing the article.

Поступила: 01.03.2021. Переработана: 16.03.2021. Принята к печати: 22.03.2021

Originally received: 01.03.2021. Final revision: 16.03.2021. Accepted: 22.03.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Ольга Маратовна Филиппова — канд. мед. наук, научный сотрудник отдела глаукомы

Александр Маркович Бессмертный — д-р мед. наук, старший научный сотрудник отдела глаукомы

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

Научно-технический центр «АО "Елатомский приборный завод"», ул. Высоковольтная, д. 48, корпус Б, Рязань, 390000, Россия

Михаил Николаевич Кузин — инженер по сертификации

Для контактов: Ольга Маратовна Филиппова, changa2@mail.ru

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

Olga M. Filippova — Cand. of Med. Sci., research associate, department of glaucoma

Alexander M. Bessmertny — Dr. of Med. Sci., senior researcher, department of glaucoma

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

Research and Development Center of Yelatma Instrument Making Enterprise, JSC, building B, 48, Vysokovoltmaya St., Ryazan, 390000, Russia

Mikhail N. Kuzin — certification engineer

Contact information: Olga M. Filippova, changa2@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-36-41>

Кросслинкинг пластического материала «Биопласт» как средство повышения его биомеханической стабильности и эффективности кератопластики при язвах роговицы

С.В. Флора[✉], Е.В. Ченцова, Е.Н. Иомдина

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

Цель работы — оценка влияния ультрафиолетового (УФА) кросслинкинга пластического материала «Биопласт» (высушенной силиконом роговицы человека) на его биомеханическую стабильность и эффективность применения для кератопластики при язвах роговицы. **Материал и методы.** Для определения времени максимальной регидратации 12 образцов биопласта инкубировали в физиологическом растворе (NaCl 0,9 %) в течение 12 ч и контролировали их толщину с помощью оптической когерентной томографии (ОСТ Spectralis, Heidelberg Engineering). После скарификации эпителия и 30-минутной аппликации 0,1 % раствора рибофлавина 8 регидратированных образцов (опытная группа) в течение 30 мин обрабатывали УФА (длина волны — 370 нм, мощность — 3 мВт/см²) с помощью системы UV-X (IROC AG, Швейцария). В контрольной группе (4 регидратированных образца) УФА-кросслинкинг не проводился. Уруго-прочностные показатели образцов опытной и контрольной группы оценивали методом одноосного растяжения с помощью деформационной машины (Autograph AGS-H, Япония). Для обследования пациентов (представленных в клинических примерах) до и после кератопластики с использованием биопласта, подвергнутого процедуре УФА-кросслинкинга, использовали комплекс стандартных офтальмологических методов. **Результаты.** Максимально интенсивная регидратация биопласта происходила в первые 3 ч инкубации, при этом толщина ткани равномерно увеличивалась на 50–55 мкм/ч до 700–710 мкм, дальнейшая инкубация не оказывала значительного дополнительного влияния на содержание жидкости в роговице. После УФА-кросслинкинга показатели прочности и модуль упругости образцов регидратированного биопласта достоверно увеличились по сравнению с группой контроля. Клинические примеры демонстрируют эффективность применения модифицированного биопласта для органосохраняющей сквозной кератопластики при перфоративной язве роговицы. **Заключение.** УФА-кросслинкинг регидратированного материала «Биопласт» обеспечивает повышение его биомеханической стабильности. Данные лабораторных и первых клинических исследований свидетельствуют о том, что модифицированный биопласт может служить эффективной заменой нативной донорской роговице при ургентной кератопластике перфоративных язв.

Ключевые слова: роговица; биопласт; ультрафиолетовый кросслинкинг; биомеханические показатели; язва роговицы; кератопластика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Флора С.В., Ченцова Е.В., Иомдина Е.Н. Кросслинкинг пластического материала «Биопласт» как средство повышения его биомеханической стабильности и эффективности кератопластики при язвах роговицы. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 36–41. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-36-41>

Crosslinking of the Bioplast plastic material as a means of increasing its biomechanical stability and the effectiveness of keratoplasty for corneal ulcers

Sergei V. Flora[✉], Ekaterina V. Chentsova, Elena N. Iomdina

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

Purpose: to assess the effect of ultraviolet (UVA) crosslinking of Bioplast plastic material (silicon-dried human cornea) on its biomechanical stability and effectiveness for keratoplasty in corneal ulcers. **Material and methods.** To determine the maximum rehydration time, 12 Bioplast samples were incubated in physiological solution (NaCl 0.9 %) for 12 hours and monitored for thickness using optical coherence tomography (OCT Spectralis, Heidelberg Engineering). After the epithelium was scarified rehydrated corneas were treated with 0.1% riboflavin solution for 30 minutes, and after it 8 rehydrated samples (experimental group) were treated with UVA for 30 minutes (wavelength 370 nm, power 3 mW/cm²) using a UV-X device system (IROC AG, Switzerland). In the control group (4 rehydrated samples), no UVA crosslinking was performed. The elastic-strength indicators of the experimental and control group samples were assessed by applying uniaxial tension using a deformation machine (Autograph AGS-H, Japan). To examine the patients (presented in clinical examples) before and after keratoplasty with Bioplast subjected to UVA crosslinking, a set of standard ophthalmic tests was used. **Results.** Rehydration of Bioplast was the most intensive in the first three hours of incubation, during which time tissue thickness increased uniformly by 50–55 μm/hour to 700–710 μm, while further incubation showed no significant additional effect on the fluid content in the cornea. After UVA crosslinking, the strength indices and the elastic modulus of the rehydrated Bioplast samples significantly increased in comparison with the control group. Clinical examples demonstrate the effectiveness of modified Bioplast for organ-preserving penetrating keratoplasty in case of perforated corneal ulcer. **Conclusion.** UVA crosslinking of rehydrated Bioplast increases its biomechanical stability. The data of laboratory studies and the first clinical tests demonstrate that modified Bioplast may be an effective replacement of native donor cornea in urgent keratoplasty of perforated ulcers.

Keywords: cornea; Bioplast; ultraviolet crosslinking; biomechanical parameters; corneal ulcer; keratoplasty

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: Flora S.V., Chentsova E.V., Iomdina E.N. Crosslinking of the Bioplast plastic material as a means of increasing its biomechanical stability and the effectiveness of keratoplasty for corneal ulcers. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 36-41 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-36-41>

Язвы роговицы относятся к разряду тяжелых глазных заболеваний, трудно поддающихся лечению и почти всегда заканчивающихся необратимым снижением зрения, вплоть до слепоты [1]. Экзогенными факторами развития язв роговицы являются травматическая патология, перенесенный герпетический кератит, кератомикозы, синдром «сухого глаза», эрозия роговицы, осложнения хирургических вмешательств (кераторефракционных и реконструктивных операций), нарушение режима ношения мягких контактных линз и др. [2]. К эндогенным факторам следует отнести наличие хронических очагов инфекции в организме, иммунодефицитные состояния, системные заболевания, ведущие к трофическим расстройствам в роговице. В случаях, когда язвенный процесс распространяется вглубь ткани роговицы, вызывая истончение стромы с угрозой перфорации или при ее наличии, основным лечебным мероприятием является пересадка роговицы (кератопластика). Главная задача кератопластики состоит в том, чтобы закрыть дефект роговицы каким-либо пластическим материалом и предотвратить диссеминацию язвы патогенной флорой, осложнения которой, как известно, могут быть самыми серьезными, вплоть до эндофтальмита с последующей функциональной и анатомической гибелью глаза [3].

Для восстановления дефектов и герметизации язвенно-деструктивных участков роговичной ткани применяются

различные трансплантационные материалы и методы хирургических вмешательств [4].

С учетом тяжести исходного состояния и сопутствующей патологии оперативное вмешательство в таких случаях проводят в период экстренной госпитализации и при повторной госпитализации в случаях рецидивирующего течения язвенного процесса, как роговицы, так и трансплантата. Несмотря на то, что в последние годы во многих хирургических клиниках для кератопластики широко и успешно используются различные виды материалов (нативная роговица человека, амниотическая мембрана, аутоконъюнктив, политетрафторэтилен, различные аллопланты), единственным пластическим материалом при ургентной кератопластике для большинства стационаров остается донорская роговица. В то же время, поскольку сохраняется дефицит нативной донорской ткани, а аутоконъюнктив и амниотическая мембрана не могут быть материалами выбора, которыми можно закрыть сквозной дефект роговицы (при перфорации), в распоряжении хирургов остается немного возможных вариантов, в первую очередь может использоваться консервированная донорская роговица.

Хорошо известно применение для сквозной кератопластики консервированной деэпителизированной аллогенной нативной кадаверной роговицы, хранящейся в условиях гипотермии в «Растворе для хранения роговицы» [5].

Однако консервированная таким образом роговица зачастую обладает недостаточной биосовместимостью при наличии воспалительного процесса и высокой иммунной активности реципиента, сопровождающих язвенный процесс в роговице.

Доступным и простым методом консервации биологических тканей является лиофилизация, которая не требует специального оборудования (например, такого как крио- или барокамера) и может быть выполнена в условиях любого стационара. В медицинской практике для восстановления дефектов тканей применяется лиофилизированный имплантат BIOPLAST (Биопласт) (<http://www.avanmed.ru/biomateriali.htm>). Это химически обработанный стерильный пересадочный материал различных видов, стандартизированный, отвечающий медицинским требованиям. Данный имплантат используется в офтальмологической практике для кератопластики [6].

Биопласт обладает рядом преимуществ перед другими кератопластическими материалами, основными из которых являются:

- доступность — простота в приобретении, консервации и хранении;
- возможность применения в urgentных случаях (перфорация роговицы) для предотвращения инфицирования и анатомической гибели глаза;
- высокая биосовместимость тканей (сниженная антигенная активность).

Морфологические исследования силиковысушенной (лиофилизированной) роговицы человека — материала «Биопласт» показали, что при ее культивировании фрагменты роговицы инкапсулируются малодифференцированной соединительной тканью (на стадии консервации более 10 сут), что, очевидно, приводит к увеличению биомеханической стабильности такого материала [7]. В то же время консервация донорской роговицы методом лиофилизации повышает ее биосовместимость благодаря воздействию на иммунные свойства [7].

Использование лиофилизированной роговицы при хирургических вмешательствах практикуется уже многие годы, однако оно не всегда избавляет пациента от рецидивирующих состояний [8]. В связи с этим проблема подготовки донорского материала для кератопластики с повышенной биомеханической устойчивостью с целью применения у пациентов с риском помутнения и расплавления роговичного трансплантата в послеоперационном периоде, в первую очередь у пациентов с глубокими язвами роговицы, для снижения частоты рецидивирования язв и рекератопластики остается актуальной до настоящего времени.

Одним из известных подходов к повышению биомеханической устойчивости соединительной ткани, в том числе ткани склеры и роговицы, является кросслинкинг коллагена, осуществляющийся за счет воздействия ультрафиолетового излучения А-диапазона (УФА) в сочетании с рибофлавином. Такое воздействие способствует укреплению интрастромальных связей и повышению биомеханической стабильности обработанной ткани [9, 10]. В результате фотохимического и фотофизического воздействия происходит высвобождение свободных радикалов кислорода, стимулирующих увеличение количества интра- и интерфибрилярных ковалентных связей между коллагеновыми молекулами. За счет образования поперечных сшивок строма роговицы уплотняется и становится прочнее [11, 12].

Необходимо подчеркнуть, что УФА-кросслинкинг роговицы в эксперименте приводит к повышению ее устойчивости к различным ферментам, ответственным за разрушение коллагена [13]. В том числе имеются данные, свидетель-

ствующие о повышении устойчивости нативной донорской роговицы к коллагеназе в результате УФА-воздействия [14]. В связи с этим было предложено использовать для кератопластики модифицированную с помощью кросслинкинга коллагена дезэпителизированную аллогенную нативную кадаверную роговицу, консервированную в «Растворе для хранения роговицы» [15]. Однако опыта применения данного метода для обработки лиофилизированной роговичной ткани в настоящее время нет.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования является оценка влияния УФА-кросслинкинга материала «Биопласт» на его биомеханическую стабильность и на эффективность его применения для кератопластики при язвах роговицы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследовании использовались 12 образцов силиковысушенного (дегидратированного) материала «Биопласт» (регистрационное удостоверение № ФСР 2011/10564 от 16.10.2014). Для полноценного применения биопласта в хирургической практике требуется его адекватная регидратация, которая осуществлялась путем инкубации сухого материала в физиологическом растворе (NaCl 0,9 %).

В процессе гидратирования проводились измерения толщины образцов биопласта для определения времени их максимального насыщения жидкостью. Толщину образцов измеряли с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) (OCT Spectralis, Heidelberg Engineering) на периферии и в центре, в зоне диаметром 5–6 мм, так как данная область чаще всего является целевой при выкраивании трансплантата, в участках с сохраненной структурой роговицы (эпителий, строма, десцеметова мембрана).

Для оценки эффективности УФА-кросслинкинга образцы исследуемого материала разделили на две группы — опытную (8 образцов) и контрольную (4 образца). Образцы биопласта опытной группы после регидратации подвергались процедуре кросслинкинга. Контрольные образцы биопласта, гидратированные в физиологическом растворе аналогично образцам опытной группы, не обрабатывали УФА (и не содержали в растворе рибофлавина).

Образцы биопласта опытной группы подвергались процедуре роговичного кросслинкинга по стандартному Дрезденскому протоколу [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12719068>]: сначала проводили скарификацию эпителия образца биопласта, затем 30-минутную аппликацию 0,1 % раствора рибофлавина для пропитывания его стромы, далее образцы подвергали 30-минутному облучению УФА с длиной волны 370 нм и мощностью 3 мВт/см² (5,4 Дж/см²) с помощью системы UV-X (IROC AG, Швейцария).

Биомеханическое тестирование опытных и контрольных образцов проводили с помощью деформационной машины Autograph AGS-H (Shimadzu, Япония) на базе Института синтетических полимерных материалов им. Н.С. Ениколопова РАН.

Перед биомеханическим тестированием из опытных и контрольных образцов биопласта специальным устройством с двумя параллельными режущими поверхностями вырезали стандартные полоски размером 12 × 4 мм. После измерения толщины полоски микрометром ее помещали в специальные зажимы деформационной машины Autograph AGS-H, где устанавливали тензометрический датчик на 50 Н. Образцы подвергались одноосному растяжению (скорость — 1 мм/мин) вплоть до разрыва. Зависимость «напряжение — деформация», получаемая в процессе нагружения, непрерывно записывалась в цифровом и графическом режимах и обрабатывалась компьютерным блоком аппарата. В резуль-

тате обработки определялись такие упруго-прочностные параметры образцов, как предельная (разрывная) нагрузка P (Н), предел прочности σ (МПа), модуль упругости (модуль Юнга) E (МПа) и максимальная деформация разрыва ε (%).

Статистическая обработка данных включала сравнение двух независимых групп (интактных образцов и образцов, подвергнутых процедуре УФА-кросслинкинга) с определением средних значений, среднего отклонения ($M \pm SD$), средней квадратичной ошибки (m), а также t -критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Для обследования пациентов (представленных в клинических примерах) до и после кератопластики с использованием биофлекса, подвергнутого процедуре УФА-кросслинкинга, использовали комплекс стандартных офтальмологических методов.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Как показали измерения, максимально интенсивная регидратация биофлекса происходит в первые 3 ч после замачивания, при этом увеличение толщины ткани составляет около 110 мкм, возрастая равномерно на 50–55 мкм в час до максимальной толщины, равной в среднем 700–710 мкм. В дальнейшем происходит незначительная дополнительная гидратация и рост толщины ткани примерно на 10 мкм через 5 ч. Толщина регидратированной роговицы остается на этом уровне вплоть до 12 ч инкубации в физиологическом растворе, достигая в среднем 725 мкм на периферии и 700 мкм в центре. Таким образом, инкубация в физиологическом растворе свыше 3 ч не оказывает значительного дополнительного влияния на содержание жидкости в биофлексе.

На рисунках 1–3 представлены данные ОКТ биофлекса после инкубации в физиологическом растворе в течение 1, 2 и 3 ч.

Результаты сравнительного биомеханического тестирования образцов опытной и контрольной группы, подвергнутых регидратации в течение 3 ч, представлены в таблице.

Как показывает анализ полученных данных, образцы опытной группы характеризуются достоверно более высокой разрывной нагрузкой, повышенным пределом прочности и модулем упругости, а также более низкой деформационной способностью, чем образцы группы контроля.

В целом эти результаты свидетельствуют о повышении биомеханической стабильности и прочности материала «Биофлекс» в результате УФА-кросслинкинга, что должно способствовать повышению его устойчивости к коллагеназе и другим протеолитическим ферментам и уменьшению лизиса после проведения кератопластики.

Полученные данные стали основанием для проведения следующего этапа исследований — оценки влияния модифицированного биофлекса на эффективность кератопластики у пациентов с перфоративными язвами роговицы.

Первые результаты клинического применения модифицированного биофлекса иллюстрируются клиническими примерами.

Клинический случай 1. Пациент К., 38 лет, в течение нескольких месяцев страдает язвой роговицы, возникшей

на фоне неправильного ношения мягких контактных линз для коррекции миопии слабой степени. На фоне консервативной терапии status idem. В течение последних дней «глаз стал мягким». Обратился к врачу по месту жительства, где был

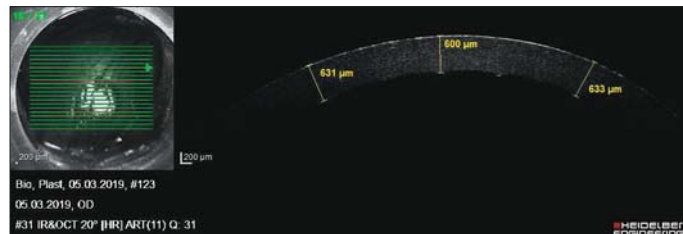


Рис. 1. Толщина биофлекса после его инкубации (регидратации) в физиологическом растворе в течение 1 ч

Fig. 1. Thickness of Bioflex after its 1-hour incubation (rehydration) in physiological solution

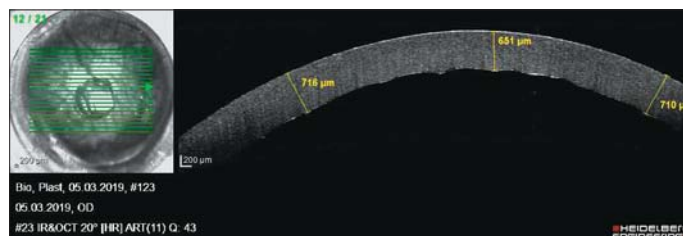


Рис. 2. Толщина биофлекса после его инкубации (регидратации) в физиологическом растворе в течение 2 ч

Fig. 2. Thickness of Bioflex after its 2 hours incubation (rehydration) in physiological solution



Рис. 3. Толщина биофлекса после его инкубации (регидратации) в физиологическом растворе в течение 3 ч

Fig. 3. Thickness of Bioflex after its 3 hours incubation (rehydration) in physiological solution

Таблица. Толщина и упруго-прочностные показатели регидратированных образцов биофлекса опытной (после УФА-кросслинкинга) и контрольной группы ($M \pm m$)
Table. Thickness and stress-strain parameters of rehydrated Bioflex samples of experimental (after UVA crosslinking) and control group ($M \pm m$)

Показатели Parameters	Опытная группа Experimental group	Контрольная группа Control group
Толщина, мм Thickness, mm	0,60 ± 0,02	0,63 ± 0,04
Разрывная нагрузка, Н Maximal load, N	23,0 ± 2,3	27,8 ± 0,43*
Предел прочности, МПа Maximal stress, MPa	9,3 ± 1,2	11,8 ± 0,6*
Максимальная деформация, % Maximal strain, %	44,0 ± 3,0	55,6 ± 3,9*
Модуль упругости, МПа Elastic modulus, MPa	26,0 ± 3,8	28,5 ± 2,2

Примечание. * — различие с соответствующим показателем группы контроля достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — difference with the corresponding parameter of the control group is statistically significant, $p < 0.05$.

поставлен диагноз: «OS — перфоративная язва роговицы». Направлен в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

При поступлении: Vis OD = 0,1, sph -1,75 = 1,0, ВГД = 16 мм рт. ст. (пневмотонометрия); Vis OS = 0,05 н/к. ВГД = -2 (пальпаторно). Блефароспазм, слезотечение. Глаз раздражен, выраженная смешанная инъекция, роговица отечная, в нижнем отделе (в параоптической зоне) определяется язва роговицы с отечными, рыхлыми краями и перфорацией $\approx 1 \times 2$ мм. Глубже лежащие среды детально не визуализируются из-за отека роговицы и блефароспазма. В экстренном порядке проведена сквозная кератопластика материалом «Биопласт», предварительно подвергнутому процедуре кросслинкинга роговичного коллагена по стандартному протоколу. Консервативное лечение в раннем послеоперационном периоде заключалось в антибактериальной, противовоспалительной и репаративной терапии. Клинические симптомы (боль, слезотечение, светобоязнь, блефароспазм) прекратились на 2-е сутки. Полная эпителизация наступила на 6-е сутки. При контрольном осмотре через 14 и 30 дней глаз спокойный, определяется полностью эпителизованный, полупрозрачный сквозной кератотрансплантат в параоптической зоне. После снятия швов через 6 мес Vis OS = 0,1, sph -2,0 = 0,8-0,9. Ввиду высокой остроты зрения дальнейшее хирургическое лечение пациенту не показано.

Клинический случай 2. Пациент М., 44 года, страдает рецидивирующей герпетической язвой роговицы на OD в течение нескольких лет с периодическими ремиссиями на срок не более месяца. 1,5 мес назад язва роговицы осложнилась перфорацией. По месту жительства была проведена операция на OD — сквозная кератопластика материалом «Биопласт». В раннем послеоперационном периоде наблюдалась положительная динамика, полная эпителизация наступила на 10-е сутки, пациент выписан по месту жительства. В течение 2 нед после выписки из стационара на фоне консервативной терапии глаз оставался раздраженным. Сутки назад «из глаза что-то вытекло». Обратился к врачу по месту жительства, где был поставлен диагноз: «OD — перфоративная язва роговицы». Направлен в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца.

При поступлении: Vis OD = 0,01 н/к, ВГД = -1 (пальпаторно). Vis OS = 1,0. ВГД = 17 мм рт. ст. (пневмотонометрия). Блефароспазм, слезотечение. Глаз раздражен, выраженная смешанная инъекция, роговица полупрозрачная, отечная, в центральном отделе (в оптической зоне) определяется язва частично лизированного кератотрансплантата с отечными, рыхлыми краями и перфорацией в центре $\approx 2 \times 2$ мм, провисшие швы роговицы. Глубже лежащие среды детально не визуализируются из-за отека роговицы и блефароспазма.

В экстренном порядке проведена органосохраняющая сквозная кератопластика повторно материалом «Биопласт», но предварительно подвергнутому процедуре кросслинкинга роговичного коллагена по стандартному протоколу. Консервативное лечение в раннем послеоперационном периоде заключалось в антибактериальной, противовоспалительной и репаративной терапии. Клинические симптомы (боль, слезотечение, светобоязнь, блефароспазм) прекратились постепенно на 3-и сутки. Полная эпителизация наступила на 7-е сутки. При контрольном осмотре через 14 и 30 дней глаз спокойный, определяется полностью эпителизованный, полупрозрачный сквозной кератотрансплантат. После снятия швов через 6 мес Vis OD = 0,1 н/к. ВГД = N (пальпаторно). Планируется кератопластика с оптической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные лабораторных и первых клинических исследований свидетельствуют о том, что модификация (кросслиндинг) лиофилизированной роговицы — материала «Биопласт» путем его обработки УФА в сочетании с рибофлавином по стандартному протоколу приводит к повышению его биомеханической стабильности, тем самым увеличивается устойчивость трансплантата к биодеструкции и лизису в послеоперационном периоде. Низкая антигенность и регенеративные свойства материала «Биопласт» в сочетании с его повышенной прочностью, достигнутой в результате УФА-модификации, позволяют без использования нативного трупного материала повысить эффективность кератопластики при urgentных перфоративных язвах роговицы.

Литература/References

1. Майчук Ю.Ф. Глазные инфекции. Русский медицинский журнал. 1999; 7 (1): 16–9. [Maychuk Yu.F. Eye infections. Russian Medical Journal. 1999; 7 (1): 16–9 (in Russian)].
2. Ченцова Е.В., Веруго Е.Н., Яни Е.В., Хазамова А.И. Современные аспекты лечения язвенных поражений роговицы. Евразия. 2016; 2 (2): 99–105. [Chentsova E.V., Verigo E.N., Yani E.V., Khazamova A.I. Modern aspects of treatment of cornea ulcerous lesions. Evroaziya. 2016; 2 (2): 99–105 (in Russian)].
3. Каспаров А.А., Садыхов А.К., Маложен С.А. Лечение гнойной язвы роговицы. Вестник офтальмологии. 1997; 103 (6): 67–71. [Kasparov A.A., Sadykhov A.K., Malozhen S.A. Therapy of cornea ulcer. Vestnik oftal'mologii. 1997; 103 (6): 67–71 (in Russian)].
4. Ченцова Е.В., Веруго Е.Н., Хазамова А.И. Дифференцированный подход к комплексному лечению язв роговицы. Офтальмология. 2018; 15 (3): 256–63. [Chentsova E.V., Verigo E.N., Khazamova A.I. A differentiated approach to the complex treatment of corneal ulcers. Ophthalmology in Russia. 2018; 15 (3): 256–63 (in Russian). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-3-256-263>]
5. Борзенко С.А., Ролик О.И., Онищенко Н.А., Комах Ю.А. О возможности совершенствования консервации донорских роговиц путем применения регуляторных пептидов. Вестник трансплантологии и искусственных органов. 2011; 13 (4): 101–5. [Borzenok S.A., Rolik O.I., Onischenko N.A., Komakh Yu.A. About improvement of corneal graft preservation by using regulatory peptides. Russian Journal of Transplantation and Artificial Organs. 2011; 13 (4): 101–5 (in Russian). <https://doi.org/10.15825/1995-1191-2011-4-101-105>]
6. Гурко В.В., Фабрикантов О.Л. Сквозная кератопластика при перфорациях роговицы различного генеза. Практическая медицина. 2012; 4 (59): 91–4. [Gurko V.V., Fabrikantov O.L. Penetrating keratoplasty in corneal perforation of different genesis. 2012; 4 (59): 91–4 (in Russian)].
7. Стадников А.А., Каноков В.Н., Трубина О.М., Подопригора Р.Н., Казеннов А.Н. К вопросу о консервации донорской роговицы: современные направления, экспериментально-морфологические обоснования. Вестник ОГУ. 2011; 14: 349–51. [Stadnikov A.A., Kanyukov V.N., Trubina O.M., Podoprigora R.N., Kazennov A.N. To the question of donor cornea preservation: innovative trends, experimental and morphological foundations. Vestnik OGU. 2011; 14: 349–51 (in Russian)].
8. Pleyer U., Bertelmann E. Differential diagnosis and therapy of graft rejection after keratoplasty. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2005 Nov; 222 (11): 863–9. doi: 10.1055/s-2005-858853
9. Воллензак Г., Иомдина Е.Н. Экспериментальное укрепление роговицы и склеры путем повышения уровня их поперечной связанности. В кн.: Иомдина Е.Н., Кошиц И.Н., ред. Биомеханика глаза. Москва; 2007: 87–93. [Wollensak G., Iomdina E.N. Experimental cornea and sclera reinforcement by increase of their crosslinking level. In: Iomdina E.N., Koshits I.N., eds. Eye biomechanics. Moscow; 2007: 87–93 (in Russian)].
10. Жабрунова М.А., Захарова О.А., Новиков С.А., Белдовская Н.Ю., Онищенко Е.С. Коллагеновый кросслиндинг: новые возможности в лечении патологии роговицы. Офтальмологические ведомости. 2014; 2: 50–9. [Zhabrunova M.A., Zakharova O.A., Novikov S. A., Beldovskaya N.Yu., Onishchenko Ye.S. Collagen cross-linking: new opportunities in treatment of corneal diseases. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2014; 2: 50–9 (in Russian)].
11. Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit cornea after photodynamic collagen crosslinking. Acta Ophthalmol. 2009 Feb; 87 (1): 48–51. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01190.x
12. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы. Вестник РАМН. 2016; 71 (3): 224–32. [Bikbov M.M., Khalimov A.R., Usubov E.L. Ultraviolet corneal crosslinking. Annals of the Russian academy of medical sciences. 2016; 71 (3): 224–32 (in Russian). <https://doi.org/10.15690/vramn562>]

13. *Spoerl E., Wollensak G., Seiler T.* Increased resistance of crosslinked cornea against enzymatic digestion. *Curr. Eye Res.* 2004; 29 (1): 35–40. doi:10.1080/02713680490513182
14. *Мороз З.И., Малугин Б.Э., Горохова М.В., Ковшун Е.Н.* Результаты кератопластики при фистулах роговицы с использованием УФ-кросслинkinга модифицированного донорского материала. *Офтальмохирургия.* 2014; (2): 29–32. [*Moroz Z.I., Malyugin B.E., Gorochova M.V., Kovshun E.V.* UV cross-linked donor corneas for penetrating keratoplasties in corneal perforations. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2014; (2): 29–32 (in Russian)].
15. *Малугин Б.Э., Борзенко С.А., Ковшун Е.В., Головин А.В., Энкина А.В.* Способ обработки донорской роговицы с проведением двухстороннего ультрафиолетового кросслинkinга для кератопротезирования осложненных сосудистых бельем 4–5-й категории. Патент РФ № 2381649 от 20.02.2010. [*Malyugin B.E., Borzenok S.A., Kovshun E.V., Golovin A.V., Enkina A.V.* technique of donor cornea treatment including bilateral UV crosslinking for keratoprosthesis of complicated vascular thorns of 4-5 degree. RU Patent #2381649, 20.02.2010 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: С.В. Флора — сбор и обработка экспериментального и клинического материала, написание текста; Е.В. Ченцова — концепция и дизайн исследования, редактирование статьи; Е.Н. Иомдина — проведение биомеханических исследований, написание и редактирование статьи.

Authors' contribution: S.V. Flora — experimental and clinical data collection and statistical processing, article writing; E.V. Chentsova — concept and design of the study, article editing; E.N. Iomdina — performing of biomechanical studies, article writing and editing.

Поступила: 28.07.2020. Переработана: 10.08.2020. Принята к печати: 14.08.2020
Originally received: 28.07.2020. Final revision: 10.08.2020. Accepted: 14.08.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Сергей Витальевич Флора — врач-офтальмолог отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Екатерина Валерьяновна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, руководитель отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Елена Наумовна Иомдина — д-р биол. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

Для контактов: Сергей Витальевич Флора,
srgflora@gmail.com

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

Sergei V. Flora — ophthalmologist, department of traumatology and reconstructive surgery

Ekaterina V. Chentsova — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of traumatology and reconstructive surgery

Elena N. Iomdina — Dr. of Biol. Sci., professor, principal researcher, department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Contact information: Sergei V. Flora,
srgflora@gmail.com



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49>

Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты)

А.Ж. Фурсова^{1, 2}, А.С. Дербенева^{1, 2}, М.С. Тарасов^{1, 2}, М.А. Васильева¹, Ю.А. Гамза², Н.В. Чубарь¹

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

Цель работы — оценить клиническую эффективность анти-VEGF терапии пациентов с диабетическим макулярным отеком (ДМО) в режиме «лечить и увеличивать интервал» (T & E) в течение 96 нед. **Материал и методы.** В исследование включены 59 пациентов (101 глаз) с ДМО. Среднее количество интравитреальных инъекций ингибитора ангиогенеза (ИВВИА) — афлиберцепта за весь период лечения составило $12,87 \pm 3,50$, в том числе в первый год $7,78 \pm 1,20$, во второй — $4,82 \pm 2,66$. **Результаты.** У всех пациентов отмечено повышение остроты зрения ($+0,33$, $p < 0,001$) с максимальным значением после 5 инъекций ($+0,24$; $p = 0,001$). Центральная толщина сетчатки снизилась с исходного значения $397,36 \pm 100,00$ до $276,59 \pm 52,90$ мкм ($-120,8$ мкм) после 5 загрузочных инъекций, $263,85 \pm 45,20$ ($-133,91$ мкм) через год и до $248,6 \pm 46,9$ ($-148,76$ мкм) через 2 года. Резорбция отслойки нейроэпителия сетчатки наблюдалась в 84,16 % случаев уже после загрузочных инъекций и в 100 % случаев к 48-й неделе наблюдения. Получены сильные обратные корреляции между исходным наличием интравитреальных кист средних и больших размеров и остротой зрения как исходной, так и финальной ($-0,35$ и $-0,42$, $p < 0,01$). Наличие дезорганизации внутреннего слоя сетчатки на исходном уровне было предиктором худшего визуального результата в конце наблюдения. К концу наблюдения 44 (43,5 %) пациента получали ИВВИА с интервалом ≥ 12 нед, максимальный интервал между инъекциями составил 16 нед и был достигнут в 19 (28,01 %) глазах. **Заключение.** Результаты 2-летнего исследования эффективности афлиберцепта при ДМО показали возможность использования режима T & E с высокими функциональными результатами. Гибкое планирование количества ИВВИА во второй год позволило избежать избыточного лечения без снижения ожидаемой эффективности.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек; anti-VEGF терапия; ОКТ-биомаркеры; эффективность антиангиогенной терапии; отслойка нейроэпителия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Васильева М.А., Гамза Ю.А., Чубарь Н.В. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии диабетического макулярного отека в реальной клинической практике (2-летние результаты). Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2):42-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49>

Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results)

Anzhella Zh. Fursova^{1, 2}, Anna S. Derbeneva^{1, 2}, Mikhail S. Tarasov^{1, 2}, Maria A. Vasil'eva¹, Julia A. Gamza², Nadezhda V. Chubar¹

¹ Novosibirsk State Regional Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko St., Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia
anzhellafursova@yandex.ru

Purpose: to evaluate the clinical efficacy of anti-VEGF therapy of patients with diabetic macular edema (DMO) in T & E regimen for 96 weeks. **Materials and methods.** The study included 59 patients (101 eyes) with DMO. The average number of intravitreal injections of anti-VEGF agent (IIVA) — aflibercept given during the whole period was 12.87 ± 3.56 , including 7.78 ± 1.20 in the first year, and 4.82 ± 2.66 in the second year. **Results.** All patients showed an increase in visual functions ($+0.33$, $p < 0.001$) with a maximum achieved after 5 injections ($+0.24$; $p = 0.001$). Central macular thickness decreased from $397.36 \pm 100.00 \mu\text{m}$ at the initial level to 276.59 ± 52.90 after 5 loading injections ($-120.8 \mu\text{m}$), to 263.85 ± 45.20 ($-133, 91 \mu\text{m}$) after 1 year and to 248.6 ± 46.9 ($-148.76 \mu\text{m}$) after 2 years. A resorption of retinal neuroepithelial detachment was observed in 84.16 % of cases as soon as loading injections were given, and reached 100 % of cases by the 48th week of observation. Strong inverse correlations were revealed between the initial presence of medium and large intraretinal cysts and visual acuity, both initial and final (-0.35 and -0.42 , $p < 0.01$). The disorganization of retina inner layers at the initial level was a predictor of a worse visual outcome at the end of the observation period. By the end of this period, 44 patients (43.5 %) received IIVA with an interval of ≥ 12 weeks, the maximum interval between injections was 16 weeks and was achieved in 19 (28.01 %) eyes. **Conclusion.** The results of a 2-year retrospective study of the efficacy of aflibercept in DME showed that T&E regimen can be used with high functional results. Due to flexible planning of the number of IIVA in the second year, over-treatment could be avoided without reducing the expected efficacy.

Keywords: diabetic macular edema; anti-VEGF treatment; OCT biomarkers; antiangiogenic therapy efficacy; neuroepithelium detachment

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., Derbeneva A.S., Tarasov M.S., Vasil'eva M.V., Gamza J.A., Chubar N.V. Clinical efficacy of antiangiogenic therapy for diabetic macular edema in real clinical practice (2-year results). Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 42-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-42-49>

Диабетический макулярный отек (ДМО) является самым частым осложнением диабетической ретинопатии (ДР) и причиной слепоты и слабосидения у пациентов с сахарным диабетом (СД) [1]. ДМО развивается у 7 % и является основной причиной снижения зрения у 20 % пациентов с СД I типа и 14–25 % пациентов с СД II типа в первые 10 лет заболевания [2]. Распространенность СД II типа среди населения России составляет 5,4 % (около 6 млн человек). Согласно показателям заболеваемости, можно считать, что количество пациентов с ДМО в России составляет около 500 тыс. человек. С учетом билатерального характера заболевания у 33–80 % пациентов оптимизация организации помощи и выбор режима терапии приобретают значительную актуальность [3]. Повышенная проницаемость сосудов, индуцированная фактором роста эндотелия сосудов (VEGF), считается одним из основных и наиболее важных патофизиологических механизмов развития ДМО. Эффективность лечения ДМО с помощью инъекций анти-VEGF препаратов продемонстрирована крупными рандомизированными клиническими исследованиями. Эта терапия считается в настоящее время золотым стандартом [4]. В то же время введение препаратов в фиксированном режиме является тяжелым экономическим бременем как для пациентов, так

и для системы здравоохранения. Предложенная схема «лечить и увеличивать интервал» (T & E) (treat and extend) при неоваскулярной возрастной макулодистрофии с изменением интервала между инъекциями на 2-й и 4-й неделях с учетом признаков активности заболевания у каждого конкретного пациента показала свою эффективность и нашла широкое применение [5, 6].

ЦЕЛЬ исследования — оценить клиническую эффективность антиVEGF-терапии пациентов с ДМО в режиме T & E в течение 96 нед.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование, проведенное на базе офтальмологического отделения Новосибирской государственной областной больницы в период с августа 2018 г. по декабрь 2020 г., носило проспективный характер. Под наблюдением в течение 96 нед находились 59 пациентов (101 глаз), из них 43 (72,8 %) женщины и 16 (27,2 %) мужчин, в возрасте $60,27 \pm 9,50$ года, длительность заболевания СД составляла $13,68 \pm 6,57$ года.

Критерии включения в исследование: возраст ≥ 19 лет, СД II типа, наличие ДМО с вовлечением фовеа, центральная толщина сетчатки (ЦТС) макулярной зоны в центральном подполе ≥ 300 мкм по данным оптической когерентной то-

мографии (ОКТ), максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) $\geq 0,01$.

Критерии исключения из исследования: выраженные помутнения хрусталика, МКОЗ $< 0,01$, сферозэквивалент более $\pm 6,0$ дптр, пролиферативная ДР, лазеркоагуляция в анамнезе, медикаментозная интравитреальная терапия в анамнезе, хирургические вмешательства на стекловидном теле, наличие глаукомы, увеита, а также патологии витреомакулярного интерфейса с тракционным компонентом и витреомакулярной адгезией.

Макулярную область сканировали в вертикальном и горизонтальном меридиане с помощью 5-линейного растра, центрированного через фовеа в бескрасном цвете. Фовеолярная толщина сетчатки определялась автоматически как средняя толщина сетчатки в пределах окружности диаметром 500 мкм, центрированной в фовеа с помощью ОКТ (Cirrus HD-OCT, Humphrey Zeiss, Inc). При каждом посещении определяли МКОЗ, выполняли биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, фоторегистрацию глазного дна, ОКТ. Нарушения эллипсоидной зоны (EZ) измерялись вручную в пределах 1000 мкм с использованием горизонтального сканирования с центром в фовеа и оценивались как 0 в случае целостности EZ, 1 — при ограниченном нарушении целостности (< 200 мкм), 2 — при разрыве длиной ≥ 200 мкм.

Все пациенты получали 5 последовательных инъекций афлиберцепта 2 мг через каждые 4 нед, затем 1 раз в 2 мес до достижения стабильных функциональных и анатомических показателей с постепенным удлинением интервала между инъекциями на 2 нед. Интравитреальные инъекции ингибиторов ангиогенеза (ИВИА) выполнялись при каждом посещении. Критерием отсутствия активности процесса считалось отсутствие жидкости. При возникновении ОКТ-признаков экссудации интервалы лечения сокращали до минимального срока — 4 нед.

Инъекции выполнялись по стандартной методике в условиях операционной эндовитреально после местной эпibuльбарной анестезии раствором 0,5 % проксиметакаина (алкаина) (Alcon, США) через иглу 27 G в 3 мм от лимба.

Все пациенты состояли на диспансерном учете у эндокринолога с диагнозом СД II типа, получали лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином в виде монотерапии или в комбинации.

Для статистической 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. Оценка взаимосвязей проводилась путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Проверка статистических гипотез проводилась при критическом уровне значимости $p = 0,05$, т. е. различие считалось статистически значимым, если $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные демографические данные пациентов представлены в таблице 1.

Непролиферативная ДР (НПДР) исходно наблюдалась на 74 (73,2 %) глазах, препролиферативная ДР (ППДР) — на 27 (26,73 %) глазах. 38 пациентов находились на инсулинотерапии, средний стаж которой составил 4,97 года. Средний уровень гликированного гемоглобина (Hb_{A1c}) составил $7,45 \pm 2,39$ %.

Количество визитов в клинику, не включая скрининговые, составил $13,5 \pm 1,9$ (диапазон — 12–15, медиана — 13). Динамика функциональных и морфологических показателей сетчатки представлена в таблице 2.

Таблица 1. Исходные демографические данные пациентов
Table 1. Baseline patients' demographics

Количество пациентов/глаз Number of patients/eyes	59/101
Мужчины/женщины Male/Female	16/43
Правый/левый Right/Left	54/57
Длительность заболевания, годы Diabetes duration, years	$13,68 \pm 6,57$
Длительность ДМО DME duration	$2,49 \pm 0,92$
Возраст, годы/Age, years	$60,27 \pm 9,5$
Факичные/артифакичные Phakic/Pseudophakic	37/74
Hb_{A1c} , %	$7,45 \pm 2,39$
Стаж инсулинотерапии, годы Insulin therapy duration, yrs	$4,97 \pm 5,78$

Как показано в таблице 2, исходная МКОЗ составила $0,29 \pm 0,25$. У всех пациентов отмечено повышение зрительных функций с максимальным значением после 5 инъекций ($+ 0,24$; $p = 0,001$) и дальнейшим ростом на протяжении всего исследования до 96 нед ($+ 0,33$; $p < 0,001$) (рис. 1). При анализе динамики остроты зрения в зависимости от исходного значения обращает на себя внимание максимальное ее повышение в 7,2 раза (620 %) — до $0,50 \pm 0,22$ ($p < 0,01$) к 96-й неделе у пациентов с наименьшей остротой зрения ($0,01–0,1$) по сравнению с группой $0,2–0,4$, в которой зафиксировано повышение остроты зрения в 2 раза (97,6 %; $p < 0,01$), и $0,5–1,0$, в которой зафиксировано повышение остроты зрения в 1,3 раза (25,35 %; $p < 0,01$).

Среднее количество инъекций за 96 нед составило $12,87 \pm 3,50$ (диапазон — 11–15, медиана — 13), при этом в первый год — $7,78 \pm 1,20$ (диапазон — 5–19, медиана — 8), во второй — $4,82 \pm 1,20$ (диапазон — 5–9, медиана — 5).

В конце 48-й недели наблюдения 20 (19,8 %) глаз получали ИВИА с интервалом ≥ 12 нед, в конце 96-й недели — 44 (43,5 %) глаза. Максимальный интервал в 16 нед достигнут в 19 (28,01 %) глазах. Данные о распределении длительности интервалов между инъекциями представлены в таблице 3.

Подгруппа с низкими значениями МКОЗ получила максимальное количество инъекций в первый год лечения — $8,18 \pm 0,11$ из них 39 (97,5 %) глаз — в фиксированном режиме каждые 8 нед. При исходно высокой остроте зрения ($0,5–1,0$)

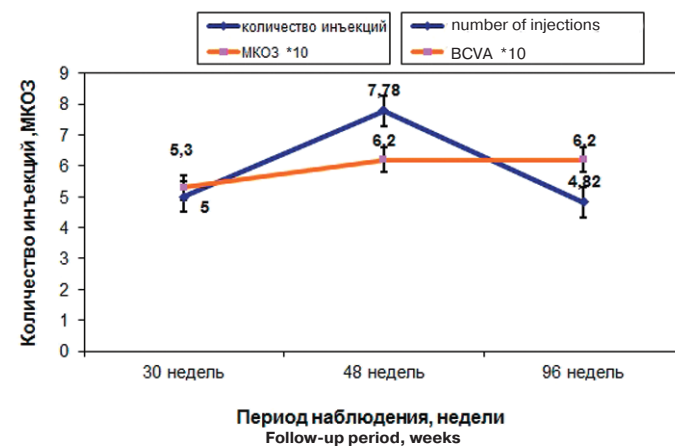


Рис. 1. Динамика МКОЗ и количество инъекции
Fig. 1. Dynamics of BCVA and number of injections

Таблица 2. Динамика функциональных и морфологических показателей сетчатки на протяжении исследования
Table 2. Comparative dynamics of functional and morphological parameters of the retina throughout the study

Показатели Parameters	Исходно Initially	После 5 загрузочных инъекций After 5 loading injections	48 недель 48 weeks	96 недель 96 weeks
Количество глаз Number of eyes	101	101	101	101
МКОЗ, среднее значение BCVA average	0,29 ± 0,25	0,53 ± 0,25	0,62 ± 0,23	0,62 ± 0,28
МКОЗ > 0,01–0,1 (n = 40) Best corrected visual acuity > 0,01–0,1	0,30 ± 0,07	0,36 ± 0,16	0,49 ± 0,21	0,50 ± 0,22
МКОЗ 0,2–0,4 (n = 41) Best corrected visual acuity 0,2–0,4	0,30 ± 0,07	0,53 ± 0,16	0,59 ± 0,16	0,60 ± 0,15
МКОЗ 0,5–1,0 (n = 20) Best corrected visual acuity 0,5–1,0	0,71 ± 0,16	0,88 ± 0,13	0,92 ± 0,13	0,89 ± 0,15
ЦТС, мкм, среднее значение Central macular thickness, average, μm	397,36 ± 100,90	276,59 ± 52,90	263,85 ± 45,20	248,6 ± 46,9
ЦТС < 300 мкм (n = 28) Central macular thickness, < 300 μm	255,36 ± 56,90	245,67 ± 69,10	234,23 ± 58,80	229,45 ± 77,10
ЦТС 300–500 мкм (n = 46) Central macular thickness, 300–500 μm	437,36 ± 89,50	399,36 ± 88,30	266,55 ± 83,90	257,22 ± 81,30
ЦТС ≥ 500 мкм (n = 47) Central macular thickness, ≥ 500 μm	578,22 ± 90,60	406,11 ± 45,80	297,16 ± 79,30	271,22 ± 50,90
Макулярный объем, мм ³ , среднее значение Macular volume, mm ³ , average	12,02 ± 2,20	11,23 ± 1,0	10,48 ± 0,90	10,45 ± 0,87
Отслойка нейроэпителия Neuroepithelium detachment	45 (44,5 %)	16 (15,84 %)	0	0
Гиперрефлективные фокусы Hyperreflective foci	91 (91 %)	46	11	11
Гиперрефлективные фокусы, 2–10 Hyperreflective foci, 2–10	29 (29 %)	7	0	0
Гиперрефлективные фокусы, 11–20 Hyperreflective foci, 11–20	41 (41 %)	23	7	5
Гиперрефлективные фокусы, > 20 Hyperreflective foci, > 20	30 (30 %)	19	17	11
Деструкция EZ: 0 Ellipsoid zone destruction: 0	84	92	98	98
Деструкция EZ: 1 Ellipsoid zone destruction: 1	9	5	0	0
Деструкция EZ: 2 Ellipsoid zone destruction: 2	8	4	3	3
Дезорганизация внутренних слоев сетчатки, глаз Disorganization of retina inner layers, eyes	31 (31 %)	19 (18,8 %)	11 (10 %)	11 (10 %)
Интраретинальные кисты < 250 мкм Intraretinal cysts < 250 μm	5 (5 %)	15 (15 %)	7 (7 %)	10 (10 %)
Интраретинальные кисты 250–500 мкм Intraretinal cysts 250–500 μm	79 (78,22 %)	54 (54 %)	18 (18 %)	6 (6 %)
Интраретинальные кисты > 500 мкм Intraretinal cysts > 500 μm	2 (2 %)	2 (45 %)	1 (0,99 %)	1 (0,99 %)
Среднее количество инъекций Average number of injections		5	7,78 ± 1,20	12,87 ± 3,50

Таблица 3. Распределение длительности интервалов между инъекциями у пациентов на протяжении исследования
Table 3. Distribution of the duration of intervals between injections in patients over the course of the study

Интервал, нед Interval, weeks	48-я неделя 48 weeks	96-я неделя 96 weeks
8	66 (65,34 %)	5 (5 %)
10	15 (14,85 %)	33 (32,6 %)
12	20 (19,8 %)	44 (43,5 %)
16	–	19 (28,01 %)

количество инъекций составило $6,77 \pm 0,25$ со средним интервалом в 12 нед в 85 % глаз.

Динамика МКОЗ в зависимости от исходных значений представлена на рисунке 2. Количество глаз с остротой зрения $\geq 0,5$ увеличилось с 20 % на исходном уровне до 48 % на 48-й неделе ($p = 0,013$) и до 50 % на 96-й неделе, при этом 7 (6,98 %) пациентов достигли зрения 1,0 на последнем визите.

ЦТС снизилась с исходного уровня $397,36 \pm 100,00$ до $276,59 \pm 52,90$ мкм ($-120,8$ мкм) после 5 загрузочных инъекций, $263,85 \pm 45,20$ мкм ($-133,91$ мкм) через год и до $248,6 \pm 46,90$ мкм ($-148,76$ мкм) через 2 года. В группе с максимальной ЦТС > 500 мкм снижение параметра составило 307 (53,1 %) мкм, в группе 300–500 мкм — 180,14 (70,54 %) мкм, менее 300 мкм — 25,9 (10,14 %) мкм. Динамика изменения ЦТС представлена на рисунке 3.

Анализ ОКТ биомаркеров показал следующие результаты: резорбция отслойки нейроэпителия сетчатки (ОНЭС) наблюдалась в 84,16 % случаев уже после загрузочных инъекций и в 100 % — к 48-й неделе наблюдения, при этом не обнаружено статистически значимого отличия степени снижения ЦТС от общей группы пациентов. Показана обратная зависимость исходной и финальной остроты зрения от наличия ОНЭ ($-0,39$, $p < 0,01$).

При оценке резорбции интратретинальной жидкости и интратретинальных кист (ИРК) в зависимости от их количества и размеров обращает на себя внимание выраженная положительная динамика уже после 5 загрузочных инъекций с уменьшением количества ИРК и сокращением их разме-

ров во всех группах. К концу периода наблюдения только в 10 % глаз отмечено наличие ИРК < 250 мкм и в 6 % — 250–500 мкм, лишь у одного пациента сохранилась киста размером > 500 мкм. Отмечены сильные корреляционные обратные связи между исходным наличием ИРК средних и больших размеров и остротой зрения как исходной, так и финальной ($-0,35$ и $-0,42$, $p < 0,01$). По мере разрешения макулярного отека на фоне антивазопролиферативной терапии отмечена резорбция гиперрефлективных фокусов: от 91 % глаз, где они исходно визуализированы, до 46 % после фазы загрузки и до 11 % глаз к 96-й неделе со среднего значения $28,42 \pm 12,20$ до $17,8 \pm 49,11$ преимущественно в группе с их количеством > 20 ($p < 0,01$).

Нарушение целостности EZ исходно диагностировано в 17 (16,8 %) глазах, к 96-й неделе произошло ее полное восстановление в 13 (12,87 %) глазах, в 4 (3,96 %) отмечено уменьшение размеров дефекта и в 2 (1,98 %) глазах динамика не зарегистрирована.

Дезорганизация внутренних слоев сетчатки (DRIL) наблюдалась в 31 (30,69 %) случае до лечения ингибиторами ангиогенеза и сохранялась в 11 (10,89 %) глазах после 2 лет терапии. Необходимо отметить, что при значимом снижении ЦТС в общей группе после загрузочной фазы на 120 мкм у пациентов с DRIL снижение составило 90,8 мкм, 103,54 мкм через год и 108,76 мкм через 2 года, что ниже показателей общей группы на 29,2, 30,37 и 40 мкм соответственно ($p < 0,005$). При этом, несмотря на то, что пациенты имели самое высокое количество инъекций в первый год — $8,4 \pm 0,2$, а во второй год — $6,4 \pm 1,3$ с максимальным интервалом 10 нед, полного восстановления структуры внутренних отделов не удалось достичь в 11 (10,9 %) глазах.

В нашем исследовании обнаружена сильная обратная корреляционная связь между исходными, финальными показателями остроты зрения и наличием дезорганизации наружных ($-0,47$; $p < 0,005$) и внутренних слоев сетчатки ($-0,45$; $p < 0,01$). Пациенты с DRIL имели минимальные функциональные показатели в своих группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Фиксированное введение ингибиторов ангиогенеза является наиболее эффективным режимом лечения ДМО, но его невозможно применять для долгосрочного лечения в реальной клинической практике. Оптимальным представляется режим Т & Е. Анализ наших результатов эффективности 2-летней терапии в режиме Т & Е при лечении ДМО препаратом Афлиберцепт продемонстрировал повышение функциональных показателей у 100 % пациентов, среднее значение МКОЗ увеличилось на 0,33 (113,7 %), при этом более чем на 3 строки в 39 (38,61 %) глазах со средним количеством инъекций $12,87 \pm 3,50$. Полученное улучшение функциональных результатов сопоставимо с результатами использования фиксированных режимов (2 мг афлиберцепта каждые 8 нед) в исследованиях VIVID (+9,4 буквы) и VISTA (+11,1 буквы) и режиме Т & Е для ранибизумаба (+9,6 буквы для TREX-DME) [7, 8]. Количество инъекций на первом году, включая 5 загрузочных, составило $7,78 \pm 1,20$, что соответствует VIVID (8.7) и VISTA (8.4) [7]. Следует отметить, что в группе с низкими функциональными показателями количество инъекций было максимальным — $8,18 \pm 0,11$, в отличие от группы с высокой остротой зрения (0,5–1,0), где количество инъекций составило $6,77 \pm 0,25$ со средним интервалом 12 нед в 85 % глаз. На 2-й год количество инъекций снизилось до $5,09 \pm 1,50$, учитывая тот факт, что только 5 % глаз получали анти-VEGF терапию в фиксированном режиме и нам не удалось продлить интервал более

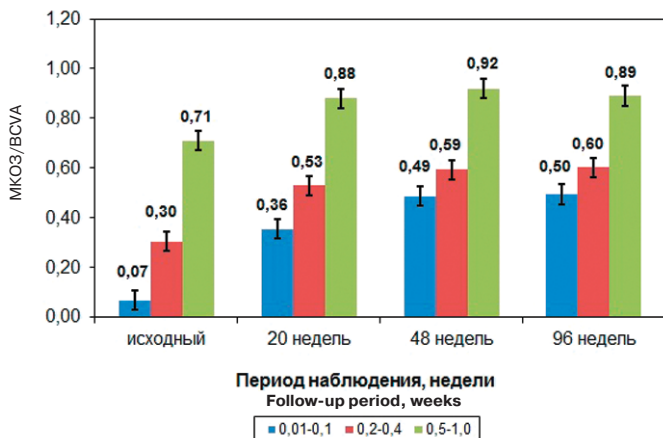


Рис. 2. Динамика МКОЗ в зависимости от исходного значения
Fig. 2. Dynamics of BCVA depending on the initial value

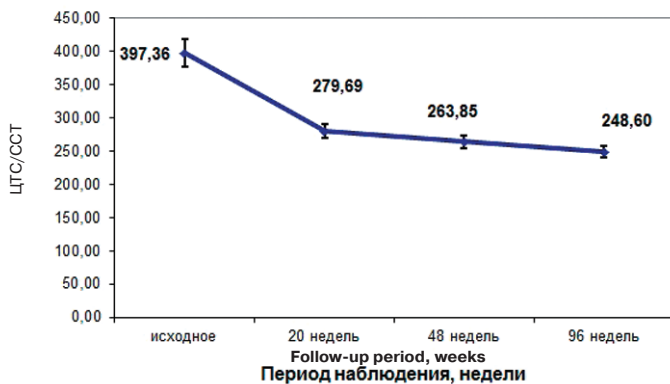


Рис. 3. Динамика ЦТС в период наблюдения
Fig. 3. Central macular thickness dynamics during the observation period

чем на 8 нед. В 44 (43,5%) случаях интервал составил 12 нед и в 19 (28 %) — 16 нед, в 33 (32,6 %) случаях к концу 2-го года наблюдения продолжали лечение с интервалом 10 нед. Полученные результаты согласуются с результатами протокола «Т», показавшего, что при низком уровне остроты зрения с большей вероятностью может быть достигнута максимальная прибавка, но с меньшей вероятностью возможно достижение его максимальных значений [9].

Широко признанный и доказанный факт возможности использования динамики ЦТС для мониторинга и оценки эффективности антиангиогенной терапии у пациентов с ДМО подтвержден многочисленными исследованиями лечения ранибизумабом, триамцинолоном и лазерного лечения [10]. Крупный метаанализ L. Zhang и соавт. [11] показал преимущества интравитреального введения афлиберцепта для снижения ЦТС, в том числе и при долгосрочном наблюдении, что подтверждают полученные нами данные снижения ЦТС в 100 % случаев. Показаны сильные корреляционные связи между толщиной сетчатки и исходным функциональным состоянием, но в связи с широким и углубленным изучением биомаркеров активности заболевания эта характеристика стала одним из критериев наряду с другими не менее важными прогностическими факторами.

Необходимо отметить отсутствие случаев ухудшения зрительных функций и отрицательной динамики по данным ОКТ, которые отражают достижение анатомических параметров макулярного профиля и резорбцию патологических биомаркеров активности ДМО. В 100 % глаз отмечена положительная динамика, но степень ее выраженности была различной, она коррелировала с показателями остроты зрения и влияла на конечный функциональный результат. Анализ влияния различных биомаркеров на степень ответа на антиангиогенную терапию не являлся целью этого исследования, но динамика изменения показателей в ходе лечения оценивалась, поскольку являлась одним из критериев определения показаний для увеличения интервала между инъекциями.

Серьезная ОНЭС представляет собой отслоение нейросенсорной сетчатки от пигментного эпителия, отображается в виде скопления субретинальной жидкости, что коррелирует с высокой концентрацией воспалительных цитокинов в стекловидном теле. ОНЭС связана с нарушением как фоторецепторного слоя, так и наружной пограничной мембраны, что определяет ее сильную корреляцию с низкими функциональными показателями у пациентов, получавших анти-VEGF терапию [12]. Анализ большого количества глаз с ДМО и наличием или отсутствием ОНЭС показал корреляции с ЦТС, большим количеством гиперрефлективных фокусов (ГРФ) и нарушением целостности эллипсоидной зоны [13]. В нашем исследовании ОНЭС, сопровождавшаяся низкой остротой зрения ($< 0,1$ более чем 45 % глаз в группе), исходно зарегистрирована в 80 % глаз. В 97 (96,03 %) глазах диагностированы ГРФ, в 30 (29,7 %) глазах их количество составило > 20 , все 100 % глаз с деструкцией EZ сопровождались наличием ОНЭС.

Достаточно большое значение в последнее время уделяется наличию интравитреальной жидкости и ИРК. При ДМО эти цистоидные пространства могут быть связаны со специфическими слоями внутри сетчатки. R. Antcliff и соавт. [14] показали, что внутренний и наружный плексиформные слои оказывают физическое сопротивление движению жидкости. Но изменения обычно не ограничиваются только одним слоем, а затрагивают несколько слоев одновременно. В нашем исследовании 83,3 % всех пациентов имели кисты в наружном ядерном слое, при этом у большинства их размер составлял ≥ 200 мкм, что может быть призна-

ком длительного течения макулярного отека. L. Reznicek и соавт. [15] показали, что большие кисты отрицательно влияют на функцию макулы (результаты микропериметрии) и могут быть прогностическим фактором худшего функционального ответа. Согласно результатам исследования T. Murakami и соавт. [16], кистоидные изменения под наружным плексиформным слоем являются фактором риска нарушения целостности соединения сегментов фоторецепторов и тем самым серьезного необратимого воздействия на центральные зрительные функции. В нашем исследовании ни размер, ни расположение ИРК не повлияли на функциональный результат. По-видимому, для высокой МКОЗ решающее значение имеет не только абсолютный размер и объем кисты, но и оставшаяся ткань между кистами в центральных отделах макулы. При этом в группе пациентов с кистами размером 200–500 мкм показана сильная корреляционная связь с количеством инъекций, потребовавшихся для купирования активности процесса.

Мы проанализировали влияние DRIL на количество инъекций при попытке продления интервалов лечения. J. Sun и соавт. [17] определили DRIL как важный биомаркер, сильно коррелирующий с МКОЗ как до начала лечения, так и в его процессе. В текущем исследовании мы получили статистически значимую разницу в исходной МКОЗ между глазами с DRIL и без нее. Исходное наличие DRIL предсказуемо определяло худший визуальный результат в конце наблюдения. Анализируя изменение DRIL с течением времени, S. Radwan и соавт. [18] показали плохой прогноз по зрению в глазах с расширением площади и размеров DRIL. Несмотря на отсутствие в нашем исследовании пациентов с увеличением и расширением зоны дезорганизации в течение периода наблюдения, нами получена корреляционная связь этого показателя с увеличением количества инъекций и невозможностью удлинения интервала в 5 % глаз и более 10 нед в остальных случаях. Это, очевидно, подчеркивает хронический характер процесса и может стать предметом дальнейших исследований по доказательству роли данного маркера как признака персистенции макулярного отека и одного из неблагоприятных прогностических факторов. Наши результаты косвенно подтверждают утверждения K. Joltikov и соавт. [19], показавших влияние гипергликемии на снижение функции сетчатки и охарактеризовавших DRIL как следствие СД на клеточном уровне, развивающееся уже на ранних стадиях ДР.

Гиперрефлективные фокусы, связанные с экстравазацией липопротеинов после разрушения внутреннего гематоретинального барьера на начальных этапах развития интравитреальных твердых экссудатов, в нашем исследовании обнаружены в большинстве глаз (90 %). При этом получена корреляционная связь между более высокой остротой зрения и толщиной сетчатки в случае их меньшего количества или отсутствия. Следует отметить, что резорбция и исчезновение этих фокусов сопровождались повышением остроты зрения, но влияния на количество инъекций не было обнаружено.

Наличие дефектов целостности EZ наблюдалось в 17 % глаз и зависело от длительности течения СД и, очевидно, длительности макулярного отека. Обнаружено, что МКОЗ сильнее коррелирует с EZ, чем с ЦТС. Это согласуется с утверждениями Y. Mogi и соавт. [20], показавшими, что улучшение МКОЗ коррелировало с сокращением дефектов EZ через 12 мес у 62 пациентов с ДМО, получавших интравитреальные инъекции ранибизумаба ($r = -0,43$, $P < 0,001$). Авторы пришли к выводу, что восстановление фоторецепторов способствует улучшению МКОЗ независимо от восстановления анатомического профиля сетчатки. Ранее нами

была показана взаимосвязь между целостностью соединения внутреннего и внешнего сегментов фоторецепторов (IS/OS) по ОКТ и остротой зрения и был сделан вывод о прогностическом значении статуса фоторецепторов и возможного восстановления их целостности для восстановления зрения у пациентов с ДМО при лечении ингибиторами ангиогенеза [21]. В текущем исследовании получено подтверждение этой корреляции в течение более длительного периода наблюдения (~ 96 нед).

Таким образом, результаты 2-летнего исследования эффективности афлиберцепта при ДМО, проведенного в рутинной клинической практике у пациентов, которые ранее не получали анти-VEGF терапию, продемонстрировали не только высокую клиническую эффективность препарата, подтвердив результаты крупных рандомизированных исследований, но и показали возможность использования режима Т & Е с сохранением сопоставимых функциональных результатов. Гибкое планирование количества интравитреальных инъекций во 2-й год позволило избежать избыточного лечения без снижения ожидаемой эффективности. Индивидуальный подход, основанный на контроле за состоянием активности процесса по данным ОКТ с возможностью удлинения интервалов между инъекциями в каждом конкретном случае, должен стать определяющим при выработке плана лечения пациентов.

Литература/References

1. Schmidt-Erfurth U., Garcia-Arumi J., Bandello F., et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237 (4): 185–222. <https://doi.org/10.1159/000458539>
2. Ross E., Hutton D., Stein J., Bressler N., Jampol L., Glassman A. Cost-effectiveness of Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab for diabetic macular edema treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134 (8): 888. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.1669>
3. Липатов Д.В., Лышканец О.И. Интравитреальная терапия диабетического макулярного отека в России: современное состояние проблемы. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (4): 128. [Lipatov D., Lyshkanets O. Intravitreal therapy of diabetic macular edema in Russian Federation: current state of the problem. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (4): 128–39.] <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135041128>
4. Wells J., Glassman A., Ayala A., et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2016; 123 (6): 1351–9. doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.02.022
5. Ohji M., Takahashi K., Okada A., Y., et al. Efficacy and safety of intravitreal Aflibercept treat-and-extend regimens in exudative age-related macular degeneration: 52- and 96-week findings from ALTAIR. *Adv. Ther.* 2020; 37 (3): 1173–87. <https://doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x>
6. Санторо Э.Ю. Опыт применения афлиберцепта в лечении диабетического макулярного отека по стандартному протоколу в реальной клинической практике. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (4): 80–5. [Santorio E.Yu. Experience of using Aflibercept in diabetic macular edema treatment: data from routine clinical practice. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (4): 80–5]

Вклад авторов в работу: А.Ж. Фурсова — концепция и дизайн исследования, статистическая обработка данных, написание текста; А.С. Дербенева — статистическая обработка данных, написание текста, редактирование; Ю.А. Гамза — написание текста, редактирование; М.С. Тарасов, М.А. Васильева, Н.В. Чубарь — редактирование.

Author's contribution: A.Zh. Fursova — design of the study, clinical examinations, writing and editing the article; A.S. Derbeneva — clinical examinations, data processing writing and editing the article; J.A. Gamza — writing and editing the article; M.S. Tarasov, M.A. Vasil'eva, N.V. Chubar — editing the article.

Поступила: 02.02.2021. Переработана: 19.02.2021. Принята к печати: 20.02.2021

Originally received: 02.02.2021. Final revision: 19.02.2021. Accepted: 20.02.2021

2018; 11 (4): 80–5 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-4-80-85>

7. Heier J., Korobelnik J., Brown D., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2016; 123 (11): 2376–85. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.07.032>
8. Brown D., Schmidt-Erfurth U., Do D., et al. Intravitreal Aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2015; 122 (10): 2044–52. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.017>
9. Bressler S., Ayala A., Bressler N., et al. Persistent macular thickening after Ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134 (3): 278. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.5346>
10. Bressler N., Oda I., Maguire M., et al. Association between change in visual acuity and change in central subfield thickness during treatment of diabetic macular edema in participants randomized to Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2019; 137 (9): 977. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1963>
11. Zhang L., Wang W., Gao Y., Lan J., Xie L. The efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS One*. 2016; 11 (7): e0159553. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159553>
12. Wykoff C., Ou W., Khurana R., et al. Long-term outcomes with as-needed aflibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *Br. Journ. Ophthalmol*. 2017; 102 (5): 631–6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310941>
13. Vujosevic S., Bini S., Torresin T., et al. Hyperreflective retinal spots in normal and diabetic eyes. *Retina*. 2017; 37 (6): 1092–103. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001304>
14. Antcliff R. Hydraulic conductivity of fixed retinal tissue after sequential excimer laser ablation. *Archives of Ophthalmology*. 2001; 119 (4): 539. doi.org/10.1001/archophth.119.4.539
15. Reznicek L., Cserhati S., Seidensticker F., et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol*. 2013; 91 (7): e529–e536. <https://doi.org/10.1111/aos.12153>
16. Murakami T., Nishijima K., Akagi T., et al. Optical Coherence Tomographic reflectivity of photoreceptors beneath cystoid spaces in diabetic macular edema. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2012; 53 (3): 1506. <https://doi.org/10.1167/iovs.11-9231>
17. Sun J., Radwan S., Soliman A., et al. Neural retinal disorganization as a robust marker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. *Diabetes*. 2015; 64 (7): 2560–70. <https://doi.org/10.2337/db14-0782>
18. Radwan S., Soliman A., Tokarev J., et al. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2015; 133 (7): 820. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.0972>
19. Joltikov K., Sesi C., de Castro V., et al. Disorganization of retinal inner layers (DRIL) and neuroretinal dysfunction in early diabetic retinopathy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2018; 59 (13): 5481. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24955>
20. Mori Y., Suzuma K., Uji A., et al. Restoration of foveal photoreceptors after intravitreal ranibizumab injections for diabetic macular edema. *Sci. Rep*. 2016; 6 (1). <https://doi.org/10.1038/srep39161>
21. Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С., Сайфуллина И.Ф., Пустовая Г.Г. Клинические параллели состояния фоторецепторов сетчатки и восстановления зрительных функций при диабетическом макулярном отеке. *Вестник офтальмологии*. 2017; 133 (1): 11–8. [Fursova A., Chubar' N., Tarasov M., Sayfullina I., Pustovaya G. Clinical associations between photoreceptor status and visual outcomes in diabetic macular edema. *Vestnik oftal'mologii*. 2017; 133 (1): 11–8.] <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133111-18>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», ул. Немировича-Данченко, д. 130, Новосибирск, 630087, Россия

² ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Красный проспект, д. 52, Новосибирск, 630091, Россия

Анжелла Жановна Фурсова — д-р мед. наук, зав. офтальмологическим отделением¹, зав. кафедрой офтальмологии²

Анна Сергеевна Дербенева — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии²

Михаил Сергеевич Тарасов — врач-офтальмолог¹, ассистент кафедры офтальмологии²

Мария Андреевна Васильева — врач-офтальмолог¹

Юлия Александровна Гамза — ассистент кафедры офтальмологии²

Надежда Викторовна Чубарь — врач-офтальмолог¹

Для контактов: Анжелла Жановна Фурсова,
anzhellafursova@yandex.ru

¹ Novosibirsk State Region Hospital, 130, Nemirovich-Danchenko str, Novosibirsk, 630087, Russia

² Novosibirsk State Medical University, 52, Krasny Prospect, Novosibirsk, 630091, Russia

Anzhella Zh. Fursova — Dr. of Med. Sci., head of ophthalmology department¹, head of chair of ophthalmology²

Anna S. Derbeneva — ophthalmologist¹, assistant professor of chair of ophthalmology²

Mikhail S. Tarasov — ophthalmologist¹, assistant professor of chair of ophthalmology²

Maria A. Vasil'eva — ophthalmologist¹

Julia A. Gamza — assistant professor of chair of ophthalmology²

Nadezhda V. Chubar — ophthalmologist¹

Contact information: Anzhella Zh. Fursova,
anzhellafursova@yandex.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-50-54>

Ковариационный анализ результатов запланированной и фактически полученной гипокоррекции после эксимерлазерной хирургии у пациентов среднего возраста с миопической рефракцией

Н.В. Ходжабекян, Е.П. Тарутта, А.Т. Ханджян, М.Д. Сенгаева✉, А.В. Иванова, К.Б. Летникова, А.С. Складорова

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

Цель работы — провести ковариационный анализ результатов запланированной и фактически полученной рефракции после эксимерлазерной коррекции миопии у пациентов среднего возраста. **Материал и методы.** 85 пациентам (170 глаз) в возрасте 35–50 лет проведена эксимерлазерная коррекция миопии методом фемтоЛАСИК. Пациенты были разделены на группы в зависимости от степени миопии: 1-я группа включала 13 пациентов (26 глаз) с миопией от -1,25 до -3,0 дптр, 2-я группа — 42 пациента (84 глаза) с миопией от -3,25 до -6,0 дптр и 3-я группа — 30 пациентов (60 глаз) с миопией -6,25 дптр и выше. **Результаты.** Обнаружено, что у пациентов с миопией слабой степени вне зависимости от возраста полученный послеоперационный рефракционный эффект был ближе к запланированному, чем у пациентов с миопией средней и высокой степени. Различия (дельта) между запланированным и полученным результатом составило $-0,35 \pm 0,08$ дптр (41 %) в 1-й группе, $-0,58 \pm 0,04$ дптр (51,3 %) во 2-й и $-0,64 \pm 0,05$ дптр (46 %) в 3-й, отличие между этими показателями в группе слабой и высокой миопии статистически достоверно ($p < 0,01$). **Заключение.** Пациентам с миопией слабой степени в возрасте старше 35 лет можно планировать симметричную гипокоррекцию в бинокулярном формате без учета объективных данных об исходной гидратации роговицы, которая оказывает влияние на объем абляции. Для более точного совпадения запланированного и фактически полученного гипозффекта, соответственно — определения адекватной дозировки операции, при миопии средней и высокой степени важно внедрение в клиническую практику технологии бесконтактного измерения гидратации роговицы.

Ключевые слова: миопия; гипокоррекция; фемтоЛасик; пресбиопия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Ходжабекян Н.В., Тарутта Е.П., Ханджян А.Т., Сенгаева М.Д., Иванова А.В., Летникова К.Б., Складорова А.С. Ковариационный анализ результатов запланированной и фактически полученной гипокоррекции после эксимерлазерной хирургии у пациентов среднего возраста с миопической рефракцией. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2):50-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-50-54>

An ANCOVA analysis of the results of planned and actually obtained hypocorrection after excimer laser surgery in middle-aged patients with myopia

Narine V. Khodzhbekyan, Elena P. Tarutta, Anush T. Khandzhyan, Maria D. Sengaeva✉, Anastasia V. Ivanova, Ksenia B. Letnikova, Anna S. Sklyarova

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

Purpose: a covariance analysis of the planned and actually obtained refraction after excimer laser myopia correction surgery in middle-aged patients. **Material and methods.** 85 patients (170 eyes) aged 35 to 50 underwent excimer laser myopia correction surgery by FemtoLASIK. The patients were divided into 3 groups according to the degree of myopia: group 1 included 13 patients (26 eyes) with myopia from -1.25 to -3.0 D, group 2 had 42 patients (84 myopic eyes) from -3.25 to -6.0 D and group 3 had 30 patients (60 eyes) with myopia of -6.25 D or higher. **Results.** The patients with low myopia, independently of the age, revealed a postoperative refraction effect closer to that planned than the patients with moderate and high myopia. The difference (delta) between the planned and the obtained results was -0.35 ± 0.08 D (41%) in group 1, -0.58 ± 0.04 D (51.3%) in group 2 and -0.64 ± 0.05 D (46%) in group 3. The divergence between the respective indicators for figures for low and high myopic groups is statistically significant. **Conclusion.** Patients with low myopia over 35 years old can be recommended a symmetric hypocorrection in binocular format irrespective of the objective data regarding the initial corneal hydration, which affects the ablation volume. To achieve a better agreement between the planned and the actual hypoeffect (and, accordingly, a more precise dosage of the surgery) in patients with moderate and high myopia, it is important to introduce into clinical practice the technology of contactless measurement of corneal hydration.

Keywords: myopia; hypocorrection; FemtoLasik; presbyopia

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: Khodzhbekyan N.V., Tarutta E.P., Khandzhyan A.T., Sengaeva M.D., Ivanova A.V., Letnikova K.B., Sklyarova A.S. An ANCOVA analysis of the results of planned and actually obtained hypocorrection after excimer laser surgery in middle-aged patients with myopia. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 50-4 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-50-54>

Современные люди среднего возраста социально адаптированы, трудоспособны, являются автолюбителями и ведут активный образ жизни, поэтому для улучшения качества их жизни очень важно подобрать таким пациентам правильную коррекцию аномалий рефракции. Пациенты среднего возраста с миопией, желающие сделать эксимерлазерную операцию, требуют к себе особого внимания, так как в возрасте от 35 до 50 лет необходимо получить гипокоррекцию в пределах 0,5–1,5 дптр для обеспечения возможности чтения вблизи без дополнительной очковой коррекции пресбиопии. При выборе дозировок следует учитывать возраст, степень близорукости и профессию пациента. Важно провести подробную беседу о планируемой гипокоррекции и ожидаемой остроте зрения после эксимерлазерной хирургии. Симметричная гипокоррекция миопии в бинокулярном формате у лиц среднего возраста на сегодняшний день характеризуется высокой эффективностью и широко используется в практике [1–6].

ЦЕЛЬ работы — провести ковариационный анализ результатов запланированной и фактически полученной гипокоррекции после эксимерлазерной хирургии у пациентов среднего возраста с миопической рефракцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

85 пациентам (170 глаз) в возрасте от 35 до 50 лет была проведена эксимерлазерная коррекция миопии методом фемтоЛАСИК. Пациенты были разделены на группы в

зависимости от степени миопии: 1-я группа включала 13 пациентов (26 глаз) с миопией от $-1,25$ до $-3,0$ дптр, 2-я группа — 42 пациента (84 глаза) с миопией от $-3,25$ до $-6,0$ дптр и 3-я группа — 30 пациентов (60 глаз) с миопией от $-6,25$ до $-12,0$ дптр. Всем пациентам была запланирована симметричная гипокоррекция в бинокулярном формате. Пациентам в возрасте 35–39 лет планировалась гипокоррекция от 0,5 до 0,75 дптр, 40–44 лет — от 0,75 до 1,0 дптр и в 45–50 лет — от 1,0 до 1,25 дптр. Гипокоррекцию рассчитывали по сферическому компоненту рефракции в условиях циклоплегии и моделировали в мягких контактных линзах. Цилиндрический компонент рефракции корригировали в полном объеме. Пациентам с миопией в 1,25 дптр и ниже в проведении коррекции было отказано.

Полное предоперационное офтальмологическое обследование включало определение некорригированной (НКОЗ) и максимально корригированной (МКОЗ) остроты зрения (ОЗ), ОЗ с гипокоррекцией для дали и близи, авторефрактометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, пахиметрию, компьютерную кератотопографию и денситометрию роговицы (с помощью шаймпфлюг-анализатора Galilei G6, Ziemer). Перед операцией все пациенты подписали информированное согласие на планируемую гипокоррекцию.

Клинико-функциональные обследования проводились до операции, в раннем послеоперационном периоде и через 6 мес после нее. При сравнительном ретроспективном анали-

зе результатов операции учитывался возраст пациента, степень миопии, запланированная гипокоррекция, дозировки операции и фактически полученная рефракция.

Статистическая обработка материала выполнялась на персональном компьютере с использованием библиотеки Rstatix статистической среды R, для каждого пациента была посчитана разница между ожидаемым и реальным значением гипокоррекции. Для оценки влияния степени миопии на результат операции был проведен однофакторный ковариационный анализ (ANCOVA) с учетом возраста в качестве ковариаты ($p < 0,05$). Для более точного определения различий между группами проводилось попарное сравнение скорректированных после ковариационного анализа средних с поправкой Бонферрони на множественное тестирование. Для оценки достоверности полученных данных использовался показатель парного критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для каждого глаза пациента определена разница между ожидаемым и полученным значением гипокоррекции. Все случаи поделены на 3 группы в зависимости от исходной степени миопии (таблица).

В таблице 1 приведены данные пациентов до и после эксимерлазерного вмешательства. Возраст пациентов в 3 группах практически не различался. Дозировка операции в группе миопии слабой степени была в 2 раза меньше, чем у пациентов с миопией средней степени, и в 3 раза меньше, чем в группе высокой миопии. Запланированная гипокоррекция и фактический результат операции оказались статистически значимо различны в 3 группах. Погрешность (дельта) между запланированным и полученным результатом составила $-0,35 \pm 0,08$ дптр (41 %) в 1-й группе, $-0,58 \pm 0,04$ дптр (51,3 %) во 2-й и $-0,64 \pm 0,05$ дптр (46 %) в 3-й, разница между этими показателями в группе слабой и высокой миопии статистически достоверна ($p < 0,01$). В среднем во всех группах погрешность отличалась в сторону гиперэффекта. Индивидуальный разброс значений «дельта» составил от 1 дптр в сторону гипозэффекта (последний отмечался всего на 7 глазах) до 2,0 дптр гиперэффекта.

Полученные результаты представлены на рисунке 1. Сдвиг показателя «дельта» (разницы между ожидаемой и полученной рефракцией) в сторону отрицательных значений свидетельствует о том, что полученный результат гипокоррекции в среднем больше, чем запланированный. Можно также заметить, что с увеличением степени миопии значение

«дельта» также увеличивается.

Одним из возможных факторов, потенциально влияющих на результат абляции и ее погрешность, является возраст пациента [5].

На рисунке 2 показана полученная в рамках нашего исследования зависимость дельты от возраста пациента (без разделения на группы). Коэффициент корреляции Пирсона оказался статистически незначимым ($R = -0,14$, $p = 0,079$), т. е. линейной зависимости между этими переменными для

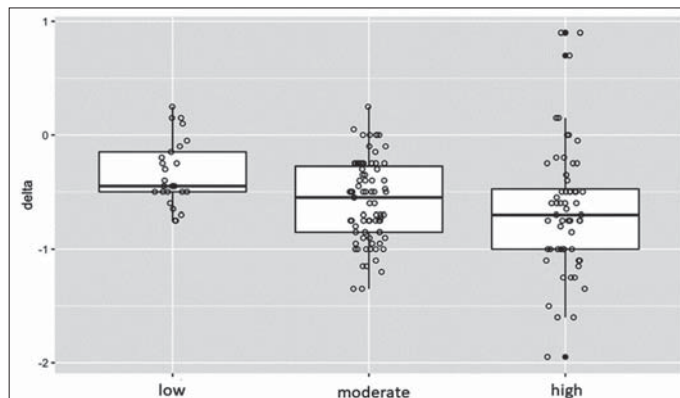


Рис. 1. Разница между ожидаемым и полученным значением гипокоррекции (дельта) у пациентов с различной степенью миопии
Fig. 1. The difference between expected and actual value of hypocorrection (delta) for patients with various degrees of myopia

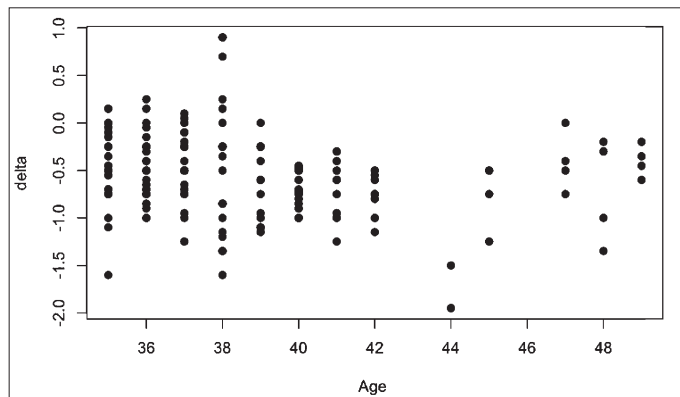


Рис. 2. Зависимость дельты от возраста
Fig. 2. Dependence of delta on patient's age

Таблица. Показатели пациентов до и после эксимерлазерной хирургии
Table. Indicators of patients before and after excimer laser surgery

Степень миопии, дптр Degree of myopia, D	Возраст, лет Age, yrs	Дозировка, дптр Dosage, D	Запланированная гипокоррекция, дптр Planned hypocorrection, D	Полученная гипокоррекция, дптр The resulting hypocorrection,	Погрешность, %, от запланированной гипокоррекции An error, %, from the planned hypocorrection
Слабая Low 2,62 ± 0,07	37,85 ± 0,97	-1,79 ± 0,08	-0,83 ± 0,07*	-0,49 ± 0,08*	-0,35 ± 0,08** (41 %)
Средняя Moderate 4,43 ± 0,14	38,59 ± 0,29	-3,36 ± 0,08	-1,17 ± 0,05*	-0,57 ± 0,05*	-0,58 ± 0,04 (51,3 %)
Высокая High 7,65 ± 0,18	39,57 ± 0,50	-6,21 ± 0,18	-1,45 ± 0,07*	-0,78 ± 0,08*	-0,64 ± 0,05** (46 %)

Примечание. * — различие между запланированной гипокоррекцией и результатом операции достоверно, $p < 0,001$; ** — различие между группами со слабой и высокой миопией достоверно, $p < 0,05$.

Note. * — difference between the planned hypocorrection and the result of the surgery is statistically significant, $p < 0.001$; ** — difference between groups with low and high myopia is statistically significant, $p < 0.05$.

лиц в возрасте от 35 до 50 лет не обнаружено. Можно заключить, что при планировании гипокоррекции в данной возрастной группе пациентов нужно в первую очередь учитывать исходную степень миопии, а не возраст. Поэтому в дальнейшем анализе для точной оценки влияния исходной степени миопии на послеоперационную величину гипокоррекции возраст пациента учитывался нами как ковариата. Для проверки гипотезы о влиянии исходной степени миопии на результат гипокоррекции был проведен ковариационный анализ ANCOVA ($p < 0,05$) с учетом возраста в качестве ковариаты с последующим сравнением скорректированных средних парными тестами с поправкой на множественное тестирование.

Скорректированное среднее значение разницы между ожидаемой и реальной величиной гипокоррекции с учетом возраста в качестве ковариаты для группы слабой миопии составило $-0,35 \pm 0,08$ дптр, для миопии средней степени — $-0,58 \pm 0,04$ дптр, для высокой миопии — $-0,64 \pm 0,05$ дптр (рис. 3). Статистически достоверно по данному показателю различаются группы пациентов со слабой и высокой миопией ($p = 0,0215$). В имеющейся выборке отмечена тенденция к увеличению различия этого показателя между группами со слабой и средней миопией ($p = 0,07$), однако для проверки указанного наблюдения необходим дополнительный набор пациентов с миопией средней степени.

Таким образом, в отличие от миопии средней и высокой степени, при миопии слабой степени результат операции ближе к запланированному (дельта «ожидаемое/фактическое» меньше). Обработка до- и послеоперационных данных демонстрирует, что исходная степень миопии влияет на ожидаемый результат операции. При коррекции средней и высокой миопии (между этими группами пациентов различия недостоверны) расхождение между запланированным и фактически полученным уровнем гипокоррекции увеличивается в сторону гиперэффекта. Очевидно, это связано с большим объемом абляции. Поскольку есть данные о том, что исходное количество воды в роговице влияет на объем удаляемой при эксимерлазерной коррекции ткани и тем самым изменяет рефракционный эффект [7], можно предположить, что у пациентов предпресбиопического возраста с миопией причиной наблюдаемого несовпадения запланированной и фактической послеоперационной рефракции может быть нарушение водного баланса роговицы, вызванное возрастными изменениями ее соединительнотканых структур [8, 9]. Есть данные,

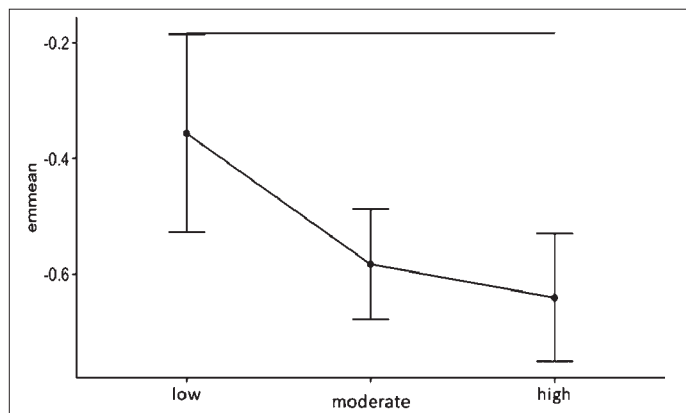


Рис. 3. Разница между ожидаемым и реальным значением гипокоррекции для каждой группы (с поправкой на возраст)

Fig. 3. Difference between expected and actual value of hypocorrection for each group (adjusted for age)

свидетельствующие о том, что коэффициент преломления роговицы зависит от содержания в ней воды [10, 11]. Для более точного планирования гипокоррекции у пациентов с близорукостью средней и высокой степени от 35 до 50 лет, по-видимому, важно знать степень гидратации роговицы. В настоящее время ведется разработка технологии прижизненного бесконтактного контроля содержания воды в ткани роговицы на основе ее терагерцевого сканирования, внедрение которой в клиническую практику позволит эффективно решить данную проблему [12, 13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациентам с миопией слабой степени в возрасте старше 35 лет можно планировать симметричную гипокоррекцию в бинокулярном формате без учета объективных данных о гидратации роговицы. Для более точного совпадения запланированного и фактически полученного гипозэффекта, соответственно — определения адекватной дозировки операции, особенно при миопии средней и высокой степени, важно внедрение в клиническую практику технологии бесконтактного измерения степени гидратации роговицы.

Литература/References

1. Artola A., Patel S., Schimchak P., et al. Evidence for delayed presbyopia after photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology*. 2006; 113 (5): 735–41. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.01.054
2. Uthoff D., Polz M., Hepper D., Holland D. A new method of cornea modulation with excimer laser for simultaneous correction of presbyopia and ametropia. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol*. 2012; 250 (11): 1649–61. doi: 10.1007/s00417-012-1948-1
3. Naidoo K.S., Holden B.A. The global burden of potential productivity loss from uncorrected presbyopia. *Ophthalmology*. 2015; 122 (8): 1706–10. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.04.014
4. Charman W.N. Developments in the correction of presbyopia: surgical approaches. *Ophthalmic Physiol. Opt*. 2014; 34 (4): 397–426. https://doi.org/10.1111/opro.12129
5. Ходжабекян Н.В., Ханджян А.Т., Тарутта Е.П. Симметричная гипокоррекция миопии у пациентов пресбиопического возраста, оперированных методом фемтоЛАСИК. *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (4): 43–8. [Khodzhabekyan N.V., Khandzhyan A.T., Tarutta E.P. Asymmetric hypocorrection of myopia by FemtoLASIK in patients with presbyopia. *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (4): 43–8 (in Russian)]. doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-43-48
6. Artola A., Patel S., Schimchak P., et al. Evidence for delayed presbyopia after photorefractive keratectomy for myopia. *Ophthalmology*. 2006; 113 (5): 735–41. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.01.054
7. Kim W.S., Jo J.M. Corneal hydration affects ablation during laser in situ keratomileusis surgery. *Cornea*. 2001 May; 20 (4): 394–7. doi: 10.1097/00003226-200105000-00011
8. Румянцева О.А., Спивак И.А. Изменение морфологической структуры роговицы человека с возрастом. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2004; 4: 158–61. [Rumjantseva O.A., Spivak I.A. Aging change of corneal morphological structure. *RMZH. Klinicheskaja oft'almologija*. 2004; 4: 158–61 (in Russian)].
9. Polse K.A., Brand R., Mandell R., et al. Age differences in corneal hydration control. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989 Mar; 30 (3): 392–9. PMID: 2925313
10. Fisher B.T., Masiello K.A., Goldstein M.H., Hahn D.W. Assessment of transient changes in corneal hydration using confocal Raman spectroscopy. *Cornea*. 2003; 22 (4 May): 363–70. doi:10.1097/00003226-200305000-00016
11. Kim Y.L., Walsh Jr J.T., Goldstick T.K., Glucksberg M.R. Variation of corneal refractive index with hydration. *Physics in Medicine and Biology*. 2004; 49 (5): 859–68. https://doi.org/10.1088/0031-9155/49/5/015
12. Iomdina E., Goltsman G., Seliverstov S., et al. Study of transmittance and reflectance spectra of the cornea and the sclera in the THz frequency range. *Journal of Biomedical Optics*. 2016; 21 (9), 097002. https://doi.org/10.1117/1.JBO.21.9.097002
13. Иомдина Е.Н., Селиверстов С.В., Сианосян А.А. и др. Терагерцевого сканирование для оценки содержания воды в роговице и склере. Современные технологии в медицине. 2018; 10 (4): 143–50. [Iomdina E.N., Seliverstov S.V., Sianosyan A.A., et al. Terahertz scanning for evaluation of corneal and scleral hydration. *Sovremennye tehnologii v medicine*. 2018; 10 (4): 143–50 (In Russian)]. https://doi.org/10.17691/stm2018.10.4.17

Вклад авторов в работу: Н.В. Ходжабекян — концепция исследования, научное редактирование, выполнение хирургических манипуляций; Е.П. Тарутта — научное редактирование, формулировка выводов; А.Т. Ханджян — выполнение хирургических манипуляций, обработка материала; М.Д. Сенгаева — обработка материала, написание текста, статистическая обработка, формулировка выводов; А.В. Иванова, К.Б. Летникова, А.С. Склярова — анализ литературы, выполнение хирургических манипуляций; клинические обследования.
Author's contribution: N.V. Khodzhabeqyan — design and concept of the study, editing the article, performing surgical procedures; E.P. Tarutta — supervision, final editing the article; A.T. Khandzhyan — performing surgical procedures, data processing and interpretation; M.D. Sengaeva — data processing, clinical examinations, writing the article; A.V. Ivanova, K.B. Letnikova, A.S. Sklyarova — literature review, performing surgical procedures, clinical examinations.

Поступила: 04.12.2020. Переработана: 14.12.2020. Принята к печати: 16.12.2020
Originally received: 04.12.2020. Final revision: 14.12.2020. Accepted: 16.12.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Нарине Володяевна Ходжабекян — канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики

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

Ануш Тиграновна Ханджян — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Мария Дмитриевна Сенгаева — аспирант 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 Склярова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог отдела патологии сетчатки и зрительного нерва

Для контактов: Мария Дмитриевна Сенгаева,
mariasengaeva@mail.ru

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

Narine V. Khodzhabeqyan — Cand. of Med. Sci., leading researcher of the department of refraction pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

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

Anush T. Khandzhyan — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of retinal and optic nerve pathology

Maria D. Sengaeva — PhD student of the department of retinal and optic nerve pathology

Anastasia V. Ivanova — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of refractive pathology, binocular vision and ophthalmoeconomics

Ksenia B. Letnikova — Cand. of Med. Sci., researcher of the department of retinal and optic nerve pathology

Anna S. Sklyarova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of retinal and optic nerve pathology

Contact information: Maria D. Sengaeva,
mariasengaeva@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-55-58>

Особенности факоэмульсификации и расчета интраокулярных линз у пациентов после кераторефракционных операций. Часть 1

И.Э. Иошин

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

*Качественная реабилитация пациентов с катарактой после ранее проведенных кераторефракционных операций определяется особенностями технологии факоэмульсификации и корректным расчетом оптической силы ИОЛ. Цель первой части работы — представить собственные подходы к тактике хирургического лечения пациентов с катарактой после кераторефракционных операций. **Материал и методы.** Сложность хирургии после ЛАСИК — ухудшение визуализации из-за наличия оптической зоны абляции и переходной зоны (6–7 мм) — успешно компенсируется инстилляциями дисперсного вискоэластика (метилцеллюлоза) на поверхность роговицы. Другая особенность — «некомфортное» для манипуляций углубление передней камеры на фоне высокой миопии, что может потребовать уменьшения уровня ирригации (до 60 мм рт. ст.). Основное внимание в технологии операции после передней радиальной кератотомии (ПРК) уделяется профилактике индуцированного хирургического астигматизма на фоне биомеханической нестабильности роговицы. Для этого парацентезы выполняются вне зоны кератотомических рубцов, основной разрез 2,2 мм осуществляется после капсулорексиса в склеролимбальной зоне, а в конце операции в конъюнктивальной зоне входа ножа-кератома выполняется субконъюнктивальная инъекция для тампонады наружной части разреза без наложения швов. Указанная техника позволила успешно выполнить более 200 операций и добиться благоприятного течения послеоперационного периода с первого дня. Быстрая адаптация разреза (1–2 дня), отсутствие осложнений и индуцированного астигматизма положительно отличают данную технологию. **Заключение.** Выбор хирургической технологии с учетом исходного состояния глаза после операций ЛАСИК и ПРК — актуальная задача, однако основная проблема после кераторефракционной хирургии — трудности расчета оптической силы ИОЛ с учетом особой требовательности пациента с определенным рефракционным анамнезом. Этот вопрос будет освещен во второй части статьи.*

Ключевые слова: передняя радиальная кератотомия; ЛАСИК; расчет ИОЛ после кераторефракционных операций; технология факоэмульсификации

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Иошин И.Э. Особенности факоэмульсификации и расчета интраокулярных линз у пациентов после кераторефракционных операций. Часть 1. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 55-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-55-58>

Phacoemulsification and calculation of intraocular lenses in patients given keratorefractive surgery. Part 1

Igor E. Ioshin

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

Rationale. Qualitative rehabilitation of patients with cataracts who had keratorefractive surgeries depends on phacoemulsification technology and correctly calculated optical power of the IOL. **Purpose:** present the author's own approaches to the development of surgical tactics for treating patients with cataracts who underwent keratorefractive surgeries. **Material and methods.** The complicated character of cataract surgery performed after LASIK — deterioration of visualization due to the presence of an optical ablation zone and a transition zone

(6–7 mm) — is successfully compensated by instillations of a dispersed viscoelastic (methylcellulose) onto the surface of the cornea. Another factor is the deepening of the anterior chamber in high myopia, which is uncomfortable for manipulation and may require a lower level of irrigation (up to 60 mm Hg). The technology of surgery performed after radial keratotomy (RK) requires utmost attention to the prevention of surgical astigmatism that could emerge due to biomechanical instability of the cornea. To ensure such prevention, paracentesis is performed outside the zone of keratotomy scars, the main 2.2 mm incision is made after capsulorhexis in the sclerolimbic zone, and at the end of the operation, a subconjunctival injection is performed in the conjunctival zone of the knife keratom entrance for the tamponade of the outer part of the incision without suturing. These techniques made it possible to successfully perform more than 200 operations and achieve a favorable course of the postoperative period from the first day. Fast adaptation of the incision (1–2 days), uncomplicated course of the postoperative period and the absence of induced astigmatism are important advantages of this technology. **Conclusion.** The choice of surgical technology, taking into account the initial state of the eye after LASIK and RK surgeries, is an important task. Yet the main problem with which the doctor is faced after keratorefractive surgery is the difficulty of calculating the optical power of the IOL which must take into account the special needs of the patient with a particular refractive history, which will be reported in part 2 of the article.

Keywords: anterior radial keratotomy; LASIK; IOL calculation after keratorefractive surgery; phacoemulsification technology

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Ioshin I.E. Phacoemulsification and calculation of intraocular lenses in patients given keratorefractive surgery. Part 1. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 55-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-55-58>

Возможность качественной реабилитации с запланированной комфортной послеоперационной рефракцией у пациентов с катарактой после ранее проведенных кераторефракционных операций (лазерный кератомилёз *in situ* — ЛАСИК и передняя радиальная кератотомия — ПРК) определяется в первую очередь корректным расчетом оптической силы ИОЛ для исключения гиперметропической ошибки, а также особенностями хирургической техники факоэмульсификации (ФЭ) [1, 2].

Требовательность пациентов к точному попаданию в комфортную рефракцию обусловлена тем, что близорукие пациенты могут успешно адаптироваться в пределах своей миопической рефракционной зоны, но крайне чувствительны к гиперметропическому сдвигу от запланированной рефракции. Это характерно как для пациентов после ЛАСИК, так и после ПРК. У последних дополнительное значение для качества зрения имеет астигматический компонент в связи с различным по выраженности рубцеванием кератотомических насечек и непредсказуемой асферичностью роговицы в отдаленном послеоперационном периоде.

По достижении определенного возраста (40 лет и более) у данных пациентов (через много лет после хирургической коррекции миопии) возможны два основных сценария рефракционных проблем. Первый — это уменьшение остаточной миопии или даже формирование гиперметропии за счет пресбиопии на фоне формирования помутнений хрусталика. Такая непривычная для близорукого пациента ситуация не всегда удовлетворительно компенсируется пресбиопическими очками. Более того, ситуация может усугубляться гиперкоррекцией, регулярно встречающейся после ПРК. Частая смена очковых линз в отсутствие удовлетворительной остроты зрения и очевидные сложности контактной коррекции побуждают таких пациентов искать хирургические способы решения их проблем.

Второй сценарий — миопический сдвиг за счет образования характерной для миопии ядерной катаракты. В этих случаях пациент достаточно долго не обращается за помощью, так как уплотнение и потеря прозрачности ядра при данном типе катарактогенеза идут медленно, а адаптация к миопическому сдвигу естественна для близорукого пациента. Именно поэтому достаточно часто пациенты с миопией попадают на ФЭ с очень плотным и даже бурым ядром.

В доступной литературе и онлайн-сервисах представлены многочисленные методики расчета оптической силы ИОЛ

после кераторефракционных операций, которые постоянно совершенствуются [3–6].

Вместе с тем в технологии хирургии катаракты на глазах после ранее проведенных рефракционных операций важным моментом является не только расчет оптической силы ИОЛ, но также и технические сложности проведения самой ФЭ. Это обусловлено рядом анатомических особенностей роговицы, особенно у пациентов после проведенной ранее ПРК [7, 8]. Поэтому выполнение ФЭ катаракты подобным пациентам по стандартной технологии не всегда оптимально. В настоящее время представлены лишь единичные работы, посвященные особенностям техники ФЭ на глазах с миопией после операций ЛАСИК и ПРК [6–8].

ЦЕЛЬ первой части работы — представить собственные подходы к хирургической тактике лечения пациентов с катарактой после кераторефракционных операций.

Технология факоэмульсификации. Хирургическая техника ФЭ после ЛАСИК и ПРК имеет некоторые различия. Так, после ЛАСИК ФЭ, как правило с роговичным доступом, проводится практически по стандартной для сложившейся хирургической практики технологии. Из акцентов хирургии — некоторое ухудшение визуализации из-за наличия оптической зоны абляции и переходной зоны (6–7 мм), которая начинает проявляться при отклонении от коаксиального направления во время манипуляций. Достаточно успешный прием для компенсации этого — периодические инстилляцией дисперсного вискоэластика (метилцеллюлоза) на поверхность роговицы во время операции, что создает дополнительный рефракционный слой. Другая особенность — «некомфортное» для манипуляций углубление передней камеры на фоне миопии высокой степени может потребовать уменьшения уровня ирригации (до 60 мм рт. ст.). В целом биомеханика роговицы после ЛАСИК не создает больших проблем при ФЭ, а собственно операция не приводит к существенному изменению суммарного профиля оперированной ранее роговицы (рис. 1, А, Б).

ФЭ после ПРК имеет ряд очевидных особенностей. Так, основное внимание в технологии операции уделяется профилактике индуцированного хирургического астигматизма и сохранению баланса гидродинамики при ирригации/аспирации/эмульсификации на фоне биомеханической нестабильности роговицы. Для этого первоначально выполняются парацентезы роговицы вне зоны кератотомических рубцов, размер парацентеза 0,9–1,1 мм соответствует зоне интактной

<LEFT >			<LEFT >		
[REF]			[REF]		
SPH	CYL	AX	SPH	CYL	AX
-9.75	-1.00	29#	-3.00	-0.25	167#
-9.50	-1.75	29*	-2.75	0.00	180#
-9.50	-2.00	30*	-3.00	-0.25	109#
< -9.50	-2.00	30]	< -3.00	-0.25	109]
[KER]			[KER]		
Cen mm	D	AX	Cen mm	D	AX
8.72	38.75	10	8.84	38.12	171
8.41	40.12	100	8.72	38.75	81
< 8.57 >	-1.37	10	< 8.78 >	-0.50	171
[REST]			[REST]		
-1.25 51			-0.75 94		

Рис. 1. Данные кератометрии до (А) и после (более года) (Б) факоэмульсификации у пациента после ЛАСИК в анамнезе

Fig. 1. Keratometry before (A) and more than 1 year after (B) phacoemulsification in a patient with a history of LASIK

роговицы между рубцами (рис. 2, А). Далее на стабильной передней камере производится круговой непрерывный капсулорексис (рис. 2, Б) и только потом основной разрез 2,2 мм в склеролимбальной зоне (рис. 2, В, Г). Учитывая, что плоскость основного разреза располагается ниже кератотомических рубцов, риск расхождения их при манипуляциях во время операции минимален. Разрушение-эмульсификация ядра и аспирация-ирригация хрусталиковых масс (предпочтение отдается раздельной методике) выполняются стандартно (рис. 2, Д–З). Привычные с учетом плотности ядра настройки вакуума, аспирации и ирригации факома-

шины для роговичного разреза не требуют значительной коррекции, не ухудшают стабильность передней камеры при корнеосклеральной локализации разреза. После имплантации ИОЛ (рис. 2, И) и тщательного удаления вискоэластика (рис. 2, К) проводится последовательное оводнение парacentезов (рис. 2, Л), основного разреза (рис. 2, М). В конце операции в конъюнктивальной зоне входа ножа-кератома выполняется субконъюнктивальная инъекция (стероидный или солевой раствор) для тампонады наружной части разреза (рис. 2, Н). После некоторого ожидания и контроля герметизации операция заканчивается без наложения швов.

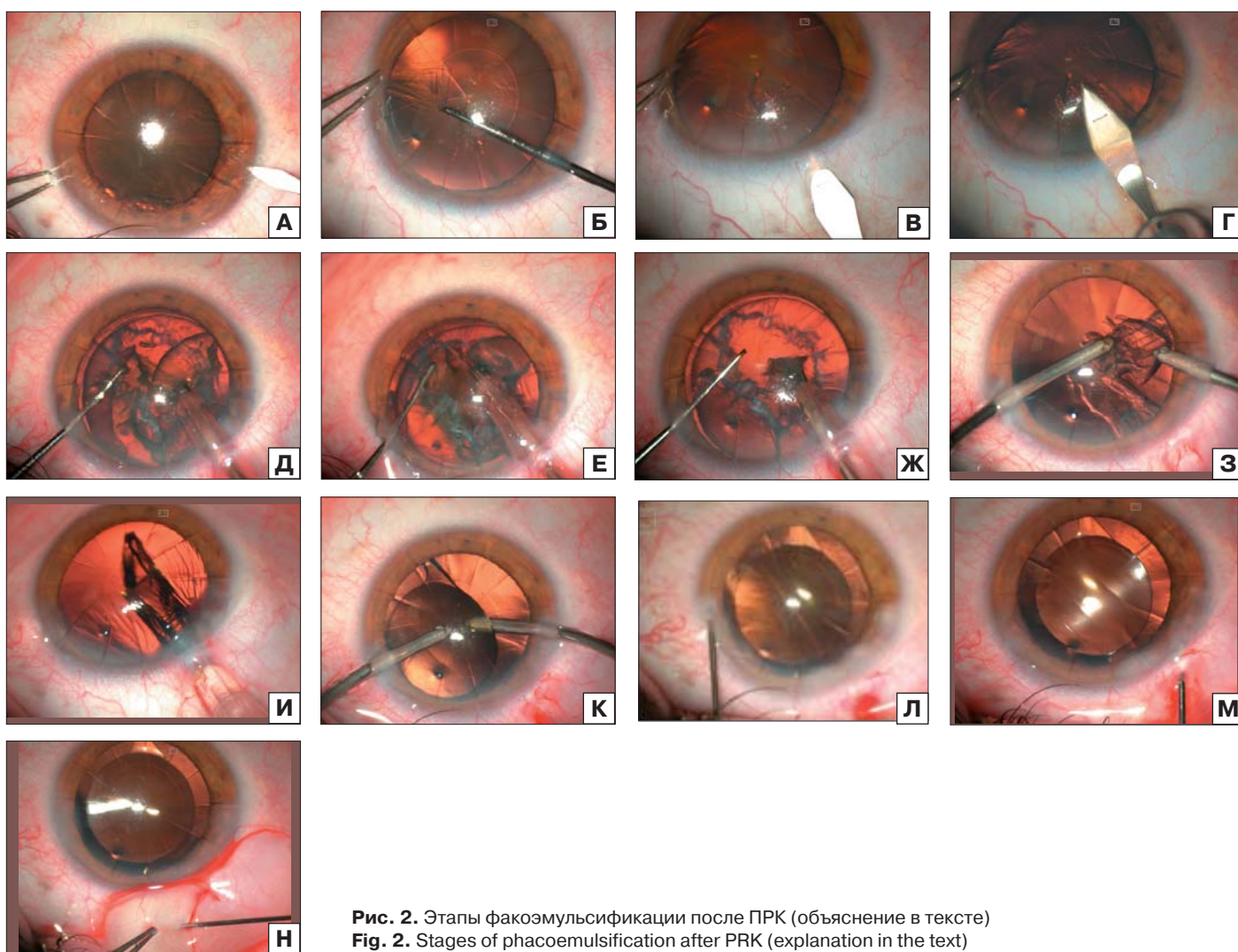


Рис. 2. Этапы факоэмульсификации после ПРК (объяснение в тексте)
Fig. 2. Stages of phacoemulsification after PRK (explanation in the text)



Рис. 3. Первый день после факоэмульсификации у пациента с ПРК в анамнезе. А — роговица прозрачная, передняя камера глубокая, Б — радиальные рубцы без изменений, В — основной разрез адаптирован
Fig. 3. 1st day after phacoemulsification in a patient with a history of PRK. A — the cornea is transparent, anterior chamber is deep. Б — radial scars are unchanged. В — the main incision is adapted

[RIGHT] >			< [RIGHT]		
[REF]	VD: 0.0		[REF]	VD: 0.0	
SPH	CYL	AX	SPH	CYL	AX
+0.50	+1.75	176	0.00	-1.25	87#
+0.25	+1.50	3#	+0.25	-1.50	84#
+0.25	+1.75	1#	+0.25	-1.25	83#
[+0.50	+1.75	176]	[+0.25	-1.50	84]
[KER]	INDEX: 1.3375		[KER]	INDEX: 1.3375	
Cen mm	D	AX	Cen mm	D	AX
9.58	35.25	86	9.74	34.62	72
9.22	36.62	176	9.57	35.25	162
< 9.40 >	-1.37	86	< 9.66 >	-0.62	72

Рис. 4. Кератометрические показатели у пациента с ПРК в анамнезе. А — до факоэмульсификации, Б — через 5 мес после нее
Fig. 4. Keratometric parameters in a patient with a history of RK. А — before phacoemulsification, Б — 5 months after it

Указанные приемы позволяют выполнять операцию в условиях стабильной передней камеры и добиться благоприятного течения в послеоперационном периоде с первого дня (рис. 3, А, Б). Быстрая адаптация разреза (1–2 дня) (рис. 3, В) и отсутствие индуцированного астигматизма положительно отличают данную технологию (рис. 4).

Предложенная техника операции позволила успешно выполнить более 200 операций у пациентов после кераторефракционных операций и добиться благоприятного течения послеоперационного периода с первого дня.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выбор хирургической технологии с учетом исходного состояния глаза после операций ЛАСИК и ПРК — актуальная задача, однако основная проблема после кераторефракционной хирургии — трудности расчета оптической силы ИОЛ с учетом особой требовательности пациента с определенным рефракционным анамнезом, о чем будет сообщено во второй части статьи.

Поступила: 09.03.2020. Переработана: 08.02.2021. Принята к печати: 17.02.2021
 Originally received: 09.03.2020. Final revision: 08.02.2021. Accepted: 17.02.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

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

Игорь Эдуардович Иошин — д-р мед. наук, профессор, руководитель центра

Для контактов: Игорь Эдуардович Иошин,
 atolchinskaya@mail.ru

FSBU Clinical Hospital, 45, Losinoostrovskaya St., Moscow, 107143, Russia
Igor E. Ioshin — Dr. of Med. Sci., professor, head of the ophthalmology department of the center for ophthalmology

Contact information: Igor E. Ioshin,
 atolchinskaya@mail.ru

Литература/References

1. Abulafia A., Hill W.E., Koch D.D., Wang L., Barrett G.D. Accuracy of the Barrett True-K formula for intraocular lens power prediction after laser in situ keratomileusis or photorefractive keratectomy for myopia. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2016; 42: 363–9. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.11.039>
2. Fran N.R., Masket S., Wang L. Comparison of intraoperative aberrometry, OCT-based IOL formula, Haigis-L, and Masket formulae for IOL power calculation after laser vision correction. *Ophthalmology.* 2015; 122: 1096–101. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.027>
3. Shammas H.J., Shammas M.C. No history method of intraocular lens power calculation for cataract surgery after myopic laser in situ keratomileusis. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007; 33: 31–6. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.08.045>
4. Rosa N., Capasso L., Lanza M., et al. Reliability of a new correcting factor in calculating intraocular lens power after refractive corneal surgery. *J. Cataract. Refract. Surg.* 2005; 31: 1020–24. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.10.055>
5. Wang L., Booth M.A., Koch D.D. Comparison of intraocular lens power calculation methods in eyes that have undergone LASIK. *Ophthalmology.* 2004; 111: 1825–31. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.04.022>
6. Иошин И.Э., Хачатрян Г.Т., Виговский А.В. Расчет оптической силы ИОЛ после кераторефракционной хирургии. *Рефракционная хирургия и офтальмология.* 2006; 6 (2): 28–32. [Ioshin I.E., Hachatryan G.T., Vigovskij A.V. Calculation of the optical power of IOL after keratorefractive surgery. *Refrakcionnaya khirurgiya i oftal'mologiya.* 2006; 6 (2): 28–32 (in Russian)]. <https://eyepress.ru/repository/asp?oac:eyeress.ru:article22272>
7. Терещенко Ю.А., Сорокин Е.Л. Анализ особенностей выполнения факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ у пациентов после рефракционной хирургии роговицы. *Современные технологии в офтальмологии.* 2016; 5: 90–3. [Tereshchenko Yu.A., Sorokin E.L. Analysis of the peculiarities of phacoemulsification with IOL implantation in patients after refractive surgery of the cornea. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2016; 5: 90–3 (in Russian)]. <https://eyepress.ru/repository/asp?oac:eyeress.ru:article22272>
8. Пасикова Н.В., Бикбулатова А.А. Факоэмульсификация катаракты у пациентов, перенесших переднюю радиальную кератотомию. *Современные технологии в медицине.* 2016; 8 (2): 66–70. [Pasikova N.V., Bikbulatova A.A. Phacoemulsification of cataract in patients undergoing anterior radial keratotomy. *Sovremennye tekhnologii v medicine.* 2016; 8 (2): 66–70 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17691/stm2016.8.2.09>

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-59-62>



Случай спонтанного непроникающего кератопротезирования в процессе многоэтапной имплантации протеза Федорова — Зуева у пациента с тяжелым химическим ожогом глаз

П.В. Макаров✉, А.О. Петрова, Е.В. Ченцова, О.Г. Оганесян, Ю.А. Серов, К.В. Луговкина

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

Цель работы — оценить результаты спонтанного непроникающего кератопротезирования протезом Федорова — Зуева у пациента с тяжелым химическим ожогом обоих глаз. **Материал и методы.** Пациенту К. 38 лет, перенесшему в прошлом тяжелую ожоговую травму и многочисленные реконструктивно-пластические операции на обоих глазах (трансплантация амниотической мембраны, аллоимбальная трансплантация, послойная и сквозная кератопластика, экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ, тотальная аутоконъюнктивальная пластика роговицы) без функционального эффекта, было начато многоэтапное кератопротезирование на левом глазу по принятой в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца методике. **Результаты.** После выполнения очередного этапа (имплантация гаптической части кератопротеза с временным цилиндром-заглушкой) произошел асептический некроз ткани над цилиндром. В результате был получен неожиданный функциональный результат: острота зрения оперированного глаза 0,02 sph -20,0 дптр = 0,2. В процессе динамического наблюдения в течение 2,5 года острота зрения остается стабильной, собственные слои роговицы за цилиндром сохраняют прозрачность. За это время на парном глазу выполнены все этапы кератопротезирования с функциональным результатом 1,0. **Заключение.** Отдаленный результат спонтанного непроникающего кератопротезирования свидетельствует о необходимости изучения возможности и разработки методики непроникающего кератопротезирования протезом Федорова — Зуева.

Ключевые слова: кератопротезирование; ожог глаз; асептический некроз

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Макаров П.В., Петрова А.О., Ченцова Е.В., Оганесян О.Г., Серов Ю.А., Луговкина К.В. Случай спонтанного непроникающего кератопротезирования в процессе многоэтапной имплантации протеза Федорова — Зуева у пациента с тяжелым химическим ожогом глаз. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 59-62. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-59-62>

A case of spontaneous non-penetrating keratoprosthesis during multi-stage implantation of a Fedorov — Zuyev prosthesis in a patient with a severe chemical eye burn

Pavel V. Makarov✉, Alena O. Petrova, Ekaterina V. Chentsova, Oganeg G. Oganegyan, Yuri A. Serov, Kseniya V. Lugovkina

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russia
makarovpavel61@mail.ru

Purpose: to evaluate the results of spontaneous non-penetrating keratoprosthesis with a Fedorov — Zuyev prosthesis in a patient with severe chemical burns in both eyes. **Material and methods.** Patient K., 38, who had sustained a severe burn injury in the past and numerous reconstructive plastic operations on both eyes (amniotic tissue implantation, allolembal transplantation, layer-by-layer and penetrative keratoplasty, cataract extraction with IOL implantation, total auto-conjunctival corneal plastic surgery) with no functional effect, was subjected to a multi-stage keratoprosthesis of the left eye according to the method practiced by the Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases. **Results.** After one of the stages (implantation of the haptic part of the keratoprosthesis with a temporary cylindrical plug), an aseptic necrosis of the tissue above the cylinder occurred. As a result, an unexpected functional effect was revealed: visual acuity of the operated eye 0.02 sph -20.0 D = 0.2. During a dynamic follow-up that lasts 2.5 years, visual acuity remains stable, and the corneal layers behind the cylinder retain transparency. During this time, all stages of keratoprosthesis were performed on the fellow eye with a functional result of 1.0. **Conclusion.** The long-term result of spontaneous non-penetrating keratoprosthesis indicates the need to study the prospects and develop a method of non-penetrating keratoprosthesis with a Fedorov — Zuyev prosthesis.

Keywords: keratoprosthesis; eye burn; aseptic necrosis

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: Makarov P.V., Petrova A.O., Chentsova E.V., Oganegyan O.G., Serov Y.A., Lugovkina K.V. A case of spontaneous non-penetrating keratoprosthesis during multi-stage implantation of a Fedorov — Zuyev prosthesis in a patient with a severe chemical eye burn. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 59-62 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-59-62>

Тяжелые химические и термические ожоги глаз — одна из самых неблагоприятных, сложных в лечении и инвалидизирующих травм в офтальмологии. В большинстве случаев в результате такого повреждения формируется грубое васкуляризованное бельмо со стойкой потерей зрения [1, 2].

Пересадка роговицы не всегда дает положительный эффект. Помутнение трансплантата, особенно на фоне хронической вирусной инфекции (герпетической, гепатит С), является нередким исходом кератопластики у ожоговых больных. В подобных случаях единственным способом функциональной реабилитации остается кератопротезирование [2–4].

Следует отметить, что все модели кератопротезов: остеодонтокератопротез, протез Boston, AlfaCor, Федорова — Зуева и др. — являются проникающими, когда оптическая часть протеза контактирует с влагой передней камеры [2, 5–7]. В России с успехом применяется кератопротез Федорова — Зуева (ЗАО «Микрохирургия глаза»), который представляет собой конструкцию из гаптической и оптической частей, выполненных из титана и полиметилметакрилата. Имплантация кератопротеза в большинстве случаев позволяет добиться не только предметного, но и высокого зрения [2, 3, 8]. Однако в отдаленном периоде, по данным разных авторов, в 50–79 % случаев отмечается потеря функционального результата вследствие формирования ретропротезной пленки, асептического витреита, эндофтальмита, вторичной глаукомы, протрузии кератопротеза [2, 3, 5, 8, 9].

Развитие большинства из этих осложнений, по нашему мнению, во многом обусловлено проникающим характером операции кератопротезирования. В последние годы кератопротезирование в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца выполняется по собственной методике [10, 11]. Принцип методики заключается в последовательном, с интервалом в 4 мес, выполнении определенных этапов с выходом на функциональный результат через 1,5–2 года после начала лечения. Предложенные способы позволяют избежать развития асептического некроза роговицы, протрузии протеза, однако частота формирования ретропротезной пленки, развития витреита, эндофтальмита остается прежней. Мы полагаем, что разработка способа непроникающего кератопротезирования позволила бы избежать подобных осложнений.

ЦЕЛЬ сообщения — оценка результата спонтанного непроникающего кератопротезирования протезом Федорова — Зуева у пациента с тяжелым химическим ожогом обоих глаз.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Пациенту К. 38 лет, перенесшему в прошлом тяжелую ожоговую травму и многочисленные реконструктивно-пластические операции на обоих глазах (трансплантация амниотической мембраны, аллолиಂಬальная трансплантация, послойная и сквозная кератопластика, экстракция катаракты с имплантацией ИОЛ, тотальная аутоконъюнктивальная пластика роговицы) без значительного функционального

эффекта, было начато многоэтапное кератопротезирование на левом глазу по принятому в НМИЦ ГБ им. Гельмгольца способу [10]. Острота зрения к началу операции составляла правильную проекцию света на обоих глазах (рис. 1, 2).

Способ осуществляется следующим образом. Под местной инфильтрационной анестезией формируют полнослойный лоскут аутослизистой с губы, перемещают его на поверхность бельма, предварительно удалив эпителий со всей его поверхности, и фиксируют узловыми швами к окружающим тканям. Через 4 мес приступают к следующему этапу. В случае афакии или артификаки наносят разрез на ранее перемещенную на бельмо аутослизистую с губы по сформированному рубцу, формируют интрастромальный «карман» для гаптической части кератопротеза, проводят интраламиллярную имплантацию опорного элемента кератопротеза с цилиндром-заглушкой, представляющим собой часть оптического цилиндра без задней выступающей части. Через 4 мес, на следующем этапе, формируют диск аутохряща с ушной раковины с отверстием в центре, имплантируют его под прижившийся лоскут аутослизистой и фиксируют его П-образными швами к лимбальной зоне над роговицей. Через 4 мес обнажают и удаляют временный цилиндр-заглушку, производят сквозную трепанацию бельма и ввинчивают индивидуальный оптический цилиндр кератопротеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В данном случае после выполнения очередного этапа (имплантация гаптической части кератопротеза с временным

цилиндром-заглушкой) произошел асептический некроз ткани над цилиндром (рис. 3–5). В результате был получен неожиданный функциональный результат: острота зрения оперированного глаза 0,02, сфера — 20,0, дптр = 0,2; парного глаза — правильная проекция света. Следующим этапом планировали дополнительное укрепление бельма аутослизистой с губы, что привело бы к закономерному снижению зрения до светопроекции (наружная поверхность временного цилиндра на этом этапе находится под лоскутом). Пациент отказался от продолжения этапов кератопротезирования на левом глазу. С учетом отсутствия развития дальнейшего асептического некроза и сохранения функционального результата принято решение о начале проведения этапов кератопротезирования на парном правом глазу. В процессе динамического наблюдения в течение 2 лет и 6 мес острота зрения остается стабильной, собственные слои роговицы за цилиндром сохраняют свою прозрачность (рис. 6, 7). За это время на парном глазу выполнены все этапы кератопротезирования с функциональным результатом 1,0 (рис. 8).

Следует отметить, что у пациента К. при выполнении этапа имплантации гаптической части кератопротеза обнаружена остаточная прозрачность глубокого слоя роговицы. В процессе приживания кератопротеза и в дальнейшем прозрачность глубоких слоев роговицы сохранилась.

Можно предположить, что в зависимости от материала оптического цилиндра и способа обработки его поверхности можно избежать помутнения прилегающей роговицы. Мы полагаем, что данный случай свидетельствует о теоретической возможности выполнения кератопротезирования непроникающего характера. Для подтверждения этого предположения требуется проведение дальнейших углубленных исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Отдаленный результат спонтанного непроникающего кератопротезирования свидетельствует о необходимости изучения возможности и разработки методики непроникающего кератопротезирования протезом Федорова — Зуева, что позволило бы оптимизировать функциональные результаты операции.



Рис. 1. Правый глаз пациента на момент операции на левом

Fig. 1. The right eye at the time of the surgery on the left eye

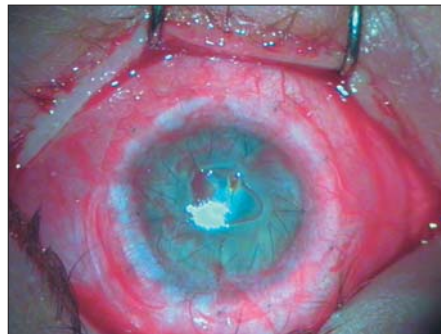


Рис. 2. Левый глаз перед имплантацией гаптической части с цилиндром-заглушкой

Fig. 2. The left eye before implantation of the haptic part with a cylinder-plug

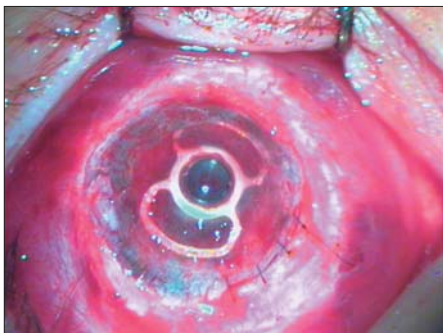


Рис. 3. Этап операции — имплантация гаптической части кератопротеза с временным цилиндром-заглушкой

Fig. 3. The operation stage is implantation of the haptic part of the keratoprosthesis with a temporary cylinder-plug

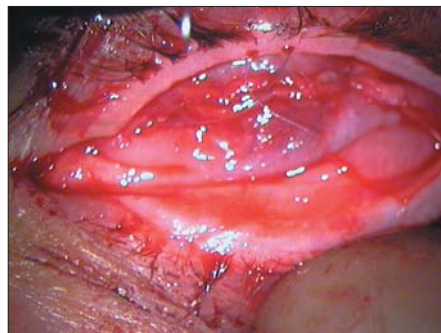


Рис. 4. Этап операции — аутоконъюнктивальная пластика роговицы (встречные лоскуты сшиты над роговицей)

Fig. 4. Stage of the operation — plastic surgery of the cornea using auto conjunctiva (counter patches stitched over the cornea)



Рис. 5. Некроз конъюнктивы над оптическим цилиндром

Fig. 5. Necrosis of the conjunctiva over the optical cylinder

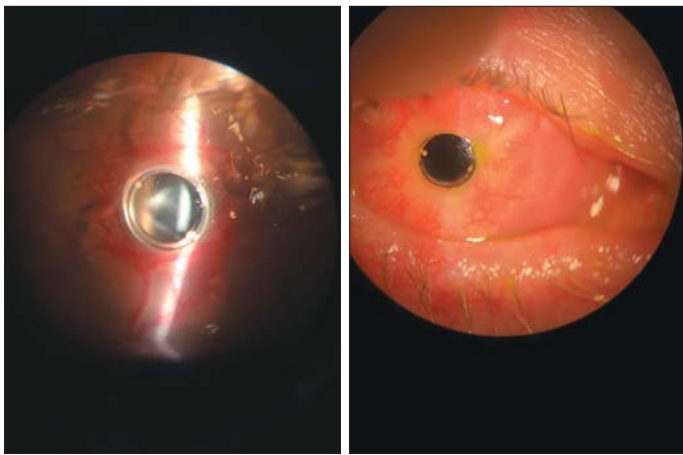


Рис. 6. Через 2,5 года после имплантации гаптической части и временного цилиндра кератопротеза на левом глазу. Острота зрения 0,02 sph -20,0 = 0,2

Рис. 8. Кератопротез на правом глазу, месяц после операции, острота зрения 1,0 без коррекции

Fig. 6. 2.5 years after the implantation of the haptic part and temporary keratoprosthesis in the left eye. Visual acuity 0.02 sph -20.0 = 0.2

Fig. 8. Keratoprosthesis on the right eye, 1 month after surgery visual acuity 1.0 without correction



Рис. 7. Оптическая когерентная томография непроникающего кератопротеза через 2,5 года после имплантации

Fig. 7. Optical coherence tomography of non-penetrating keratoprosthesis 2.5 years after implantation

Вклад авторов в работу: П.В. Макаров, Е.В. Ченцова, О.Г. Оганесян, А.О. Петрова, К.В. Луговкина, Ю.А. Серов — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации; П.В. Макаров — написание статьи и значимая переработка ее содержательной части; П.В. Макаров, А.О. Петрова, Е.В. Ченцова — финальная подготовка статьи к публикации.

Author's contribution: P.V. Makarov, A.O. Petrova, E.V. Chentsova, O.G. Oganessian, Yu.A. Serov, K.V. Lugovkina — design and concept of the study, clinical examinations, data collection and interpretation; P.V. Makarov — writing the article; P.V. Makarov, A.O. Petrova, E.V. Chentsova — final article preparation for publication.

Поступила: 24.05.2020. Переработана: 06.06.2020. Принята к печати: 25.09.2020
Originally received: 24.05.2020. Final revision: 06.06.2020. Accepted: 25.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Павел Васильевич Макаров — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Алёна Олеговна Петрова — младший научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Екатерина Валерьяновна Ченцова — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделом травматологии и реконструктивной хирургии

Оганес Георгиевич Оганесян — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела травматологии и реконструктивной хирургии

Юрий Александрович Серов — врач-офтальмолог отдела травматологии и реконструктивной хирургии

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

Для контактов: Павел Васильевич Макаров,
makarovpavel61@mail.ru

Литература/References

1. *Нероев В.В., Гундорова Р.А., Макаров П.В.* Ожоги глаз. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013. [*Neroev V.V., Gundorova R.A., Makarov P.V.* Burns to the eyes. Moscow: GEOTAR-Media; 2013 (in Russian)].
2. *Priddy J., Bardan A.S., Tawfik H., Liu C.* Systematic review and meta-analysis of the medium- and long-term outcomes of the Boston Type 1 Keratoprosthesis. *Cornea.* 2019; 38 (11): 1465–73. doi: 10.1097/ICO.0000000000002098 - 4
3. *Пучковская Н.А., Якименко С.А., Непомнящая В.М.* Ожоги глаз. Москва; 2001. [*Puchkovskaya N.A., Yakimenko S.A., Nepomnyashchaya V.M.* Burns to the eyes. Moscow; 2001 (in Russian)].
4. *Vasquez-Perez A., Zarei-Ghanavati M., Avadhanam V., Christopher L.* Osteo-Odonto-Keratoprosthesis in severe thermal and chemical injuries. *Cornea.* 2018; 37 (8): 993–9. doi: 10.1097/ico.0000000000001618
5. *Ma X., Xiang R., Meng X., et al.* Russian Keratoprosthesis in Stevens–Johnson Syndrome. *Cornea.* 2017; 36 (3): 304–9. doi: 10.1097/ICO.0000000000001094
6. *Salvador-Culla B., Kolovou P.E., Arzeno L., Martinez S., López M.A.* Boston Keratoprosthesis Type 1 in Chemical Burns. *Cornea.* 2016 Jun; 35 (6): 911–6. doi: 10.1097/ICO.0000000000000837
7. *Мороз З.И., Власова В.А., Ковшун Е.В.* История кератопротезирования в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова. Офтальмохирургия. 2013; 4: 50–5. [*Moroz Z.I., Vlasova V.A., Kovshun E.V.* The history of keratoprosthetics in the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2013; (4): 50–5 (in Russian)].
8. *Макаров П.В., Гундорова Р.А., Чернетский И.С.* Оптическое кератопротезирование протезами Федорова — Зуева у пациентов, перенесших особо тяжелые ожоги глаз. Офтальмохирургия. 2007; 3: 20–2. [*Makarov P.V., Gundorova R.A., Chemetskiy I.S.* Optical keratoprosthesis with Fedorov — Zuev prostheses in patients after severe eye burns. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2007; 3: 20–2 (in Russian)].
9. *Мороз З.И., Ковшун Е.В., Власова В.А.* Реконструкция переднего отрезка глаза с одномоментной пересадкой роговично-протезного комплекса при ожоговом бельме пятой категории (случай из практики). Офтальмохирургия. 2013; (1): 80–4. [*Moroz Z.I., Kovshun E.V., Vlasova V.A.* Reconstruction of anterior segment of the eye with simultaneous transplantation of a corneal prosthesis complex in case of burn leucoma of category 5 (a case report). *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2013; (1): 80–4 (in Russian). doi: 10.25276/0235-4160-2013-1-80-84]
10. *Ченцова Е.В., Макаров П.В., Петрова А.О.* Способ кератопротезирования при ожоговых бельмах. Патент РФ № 2655111; 2018. [*Chentsova E.V., Makarov P.V., Petrova A.O.* Method of keratoprosthesis for burn wounds. Patent RF 2655111; 2018 (in Russian)].
11. *Ченцова Е.В., Макаров П.В., Петрова А.О.* Способ кератопротезирования при истонченных ожоговых бельмах. Патент РФ № 2671515; 2018. [*Chentsova E.V., Makarov P.V., Petrova A.O.* The method of implantation techniques for thinned burn leukomas. Patent RF 2671515; 2018 (in Russian)].



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-63-68>

Dry eye disease and associated factors in Kazakhstan and Uzbekistan

Quresh B. Maskati¹ ✉, Shalini Kumar², Vijaykumar Chaubey², Neelesh Katakwar², Siddhesh Sharma²

¹ Maskati Eye Clinic, Maharshi Karve Road, Charni Road East, Opera House, Girgaon, Mumbai, 400004, India

² Ajanta Pharma Limited, Unit No. 301/302, Satellite Gazebo, B Wing, Andheri Ghatkopar Link Road, Chakala, Andheri East, Mumbai, 400093, India
rachita@spellbound.co.in

*Dry eye disease (DED) is an ocular condition with a high prevalence globally. The survey was conducted to understand factors that influence the treatment of DED in Kazakhstan and Uzbekistan and the properties of artificial tears required in its treatment. **Purpose.** The survey aimed to understand the prevalence of DED in the population of Kazakhstan and Uzbekistan, whether associated ocular diseases and patient lifestyle affected DED treatment, the properties of artificial tears required in the treatment of DED, and the use of artificial tears in conditions other than DED. **Material and methods.** A total of 457 ophthalmologists participated in the survey that was conducted between June–July 2019 in selected cities of Kazakhstan and Uzbekistan. The questionnaire assessed the number of patients with DEs, associated ocular diseases, contributing factors to poor adherence to DED treatment, major concerns in DED and properties of artificial tears required in the treatment of DED. **Results.** About 73 % of the doctors in Kazakhstan and all the doctors in Uzbekistan reported that DE-associated ocular diseases and lifestyle of a patient contribute to poor adherence to DED therapy. Doctors in Kazakhstan and Uzbekistan ranked hydration at 1.613 and 1.928, respectively, while considering the properties of artificial tears required for the treatment of DED. **Conclusion.** A majority of the doctors in Kazakhstan and Uzbekistan considered DE-associated ocular diseases and patient lifestyle as major contributing factors to poor adherence to DED treatment. Doctors from both countries considered hydrating property of artificial tears to be the most important ones for the management of DE.*

Keywords: glaucoma; dry eye disease; artificial tears; dry eye syndrome

Conflict of interests: There is no conflict of interest.

Financial disclosure: Ajanta Pharma Ltd. Supported the survey conducted, and its analysis.

For citation: Maskati Q.B., Kumar Sh., Chaubey V., Katakwar N., Sharma S. Dry eye disease and associated factors in Kazakhstan and Uzbekistan. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 63-8 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-63-68>

Синдром сухого глаза и связанные с ним факторы в Казахстане и Узбекистане

К.Б. Маскати¹ ✉, Ш. Кумар², В. Чоби², Н. Катаквар², С. Шарма²

¹ Глазная клиника Маскати, Махарши Карве Роуд, Чарни Ист Роуд, Здание Оперы, Жиргаон, Мумбаи, 400004, Индия

² Аджанта Фарма Лтд, блок 301/302, Сателлайт Газибо, Винг Б, Андери Гаткопар Линк Роуд, Чакала, Восточное Андери, Мумбаи, 400093, Индия

*Синдром сухого глаза (ССГ) — заболевание глаз, широко распространенное в мире. Для лучшего понимания факторов, влияющих на лечение ССГ, а также для определения необходимых для его лечения свойств искусственной слезы, в Казахстане и Узбекистане был проведен опрос среди офтальмологов. **Целью** этого опроса была оценка распространенности ССГ среди населения Казахстана и Узбекистана, влияния сопутствующих глазных болезней, образа жизни пациента и свойств искусственной слезы на результаты лечения ССГ, а также возможности использования препаратов искусственной слезы при других офтальмопатологиях. **Материал и методы.** Всего в опросе, который проводился с июня по июль 2019 г. в некоторых городах Казахстана и Узбекистана, приняли участие 457 офтальмологов. В анкете оценивалось количество пациентов с ССГ и ассоциированными с ним глазными заболеваниями, факторы, способствующие приверженности к лечению ССГ, основные проблемы,*

связанные с ССГ, а также свойства искусственной слезы, необходимой для лечения этой патологии. **Результаты.** Около 73 % врачей, опрошенных в Казахстане, и все врачи, участвовавшие в опросе в Узбекистане, считают, что глазные заболевания, ассоциированные с ССГ, и образ жизни пациента способствуют недооценке со стороны пациентов необходимости терапии этой патологии. Врачи в Казахстане и Узбекистане оценили увлажняющую способность искусственной слезы, необходимой для лечения ССГ, на уровне 1,613 и 1,928 соответственно. **Заключение.** Большинство врачей в Казахстане и Узбекистане считают ассоциированные с ССГ глазные заболевания и образ жизни пациентов основными факторами, способствующими плохой приверженности к лечению. Врачи из обеих стран считают увлажняющую способность искусственной слезы наиболее важным для лечения ССГ параметром.

Ключевые слова: глаукома; заболевания; ассоциированные с сухим глазом; синдром сухого глаза; препараты искусственной слезы

Конфликт интересов: отсутствует.

Прозрачность финансовой деятельности: проведение анкетирования и его анализ поддержан Аджанта Фарма, Лтд.

Для цитирования: Маскати К.Б., Кумар Ш., Чоби В., Катаквар Н., Шарма С. Синдром сухого глаза и связанные с ним факторы в Казахстане и Узбекистане. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 63-8. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-63-68>

Dry eye (DE) is a commonly occurring disease of the ocular surface and affects millions of individuals globally. The 2017 report of the Tear Film and Ocular Surface Society International Dry Eye Workshop II gives the definition of DE disease (DED) as “a multifactorial disease of the ocular surface characterised by a loss of homeostasis of the tear film, and accompanied by ocular symptoms, in which tear-film instability and hyperosmolarity, ocular surface inflammation and damage, and neurosensory abnormalities play etiological roles” [1]. It is characterised by degradation of the tear film and inflammation of the lacrimal glands and ocular surface [2, 3].

The global prevalence of DED ranges from 5% to 34% [4]. The incidence doubles in those aged 59 years and above and about one out of seven individuals aged 65 to 84 years are affected. There is a progressive increase in the incidence of DED with increase in pollution and lifestyle changes such as the use of computers and air-conditioners [2].

DED is clinically classified into two subtypes: 1) aqueous deficient (tear deficiency); 2) hyper evaporative (increased evaporation).

Mixed forms of the condition are common [4]. The symptoms range from slight discomfort to disabling pain and fluctuating vision [1]. Most symptoms of DED such as redness, stinging, pruritus, photophobia and foreign body sensation are subjective and nonspecific [4]. The symptoms make it difficult to read and use a computer for extended periods, thus affecting workplace productivity. The symptoms also influence regular activities such as reading, driving and other recreational activities, which results in an overall decrease in quality of life [1].

Causes of DED include dysfunction of the meibomian or lacrimal glands, environmental factors (e.g., allergens, dry climate and cigarette smoke), systemic disorders (e.g., diabetes mellitus, rheumatoid arthritis and thyroid diseases), hormonal imbalance (e.g., perimenopausal women and patients undergoing hormone replacement therapy), neurotrophic deficiency, use of contact lens, Sjögren syndrome, previous eye surgery (e.g., refractive surgery and corneal transplantation), computer vision syndrome (caused by decreased blinking while using a computer screen) and long-term use of systemic medications such as antidepressants, antihistamines, cholesterol-lowering agents, beta-blockers and oral contraceptives [3, 5, 6].

Due to decreased hormonal levels that result in decreased secretions from the lacrimal glands and loss of anti-inflammatory protection, postmenopausal women are at a greater risk of DE. Reduction in hormonal levels leads to a decrease in secretions of the lacrimal gland and loss of anti-inflammatory

protection [3, 7]. Prevalence of DED increases with ageing in general population [4].

DED is challenging to diagnose as it is multifactorial [8]. The foremost aim in the treatment of DEs is to relieve symptoms and to reduce the risk of ocular surface damage [9]. The first line of treatment usually involves the administration of artificial tears, followed by anti-inflammatory agents, tetracyclines, punctal plugs, secretagogues, systemic immunosuppressives and surgical intervention [5, 9].

This survey was conducted to assess the perspective and understanding of the doctors regarding the prevalence of DED in the population of Kazakhstan and Uzbekistan, ocular diseases associated with DED, the use of artificial tears, poor adherence to DE treatment, major concerns about DE therapy, essential properties in artificial tears and the use of artificial tears in other ocular diseases.

MATERIAL AND METHODS

This study uses the questionnaire based on a survey prepared for 2017 report of the Tear Film and Ocular Surface Society International Dry Eye Workshop II article. The countries chosen for the survey were Kazakhstan and Uzbekistan, and the study was conducted between June-July 2019. The questionnaire included nine questions, in both English and Russian languages, for the convenience of the doctors. Each doctor was asked to fill in their full name, the name of their clinic and the date of the survey. Types of questions in the survey were: a) multiple-choice questions, b) fill in the blank, c) both, d) rate the option on a scale of 1–4 or 1–5.

The cities covered in Kazakhstan for the survey were Almaty, Astana, Karaganda, Pavlodar, Shymkent, Taldykorgan and Taraz, while the cities covered in Uzbekistan were Tashkent, Samarkand, Bukhara, Namangan, Andijan, Fergana, Kakand and Navoi. Medical representatives (MRs) visited the ophthalmologists who were willing to participate in the survey in their respective cities. The purpose of the survey was explained to the doctors, and those willing to participate were enrolled in the survey. A total of 457 ophthalmologists participated in the survey, of which 248 were from Kazakhstan and 209 were from Uzbekistan. The MRs were trained to provide any explanation regarding the questionnaire if needed. Each survey form was filled manually by the ophthalmologists and collected by the respective MR. The filled questionnaires were analysed using SPSS software version 23.

Chi-square analysis was used to find the association between patients' adherence to DED therapy and factors such as associated ocular diseases and the patient's lifestyle, major concerns

of DED, the properties of artificial tears that doctors look for in the treatment of DED and whether glaucoma is a significant concern for DED.

RESULTS

A statistical analysis of the questionnaire survey received from the doctors found that a majority of the doctors in the study sample (69.7 %) diagnosed DED based on the signs and symptoms of a patient. Among the doctors from Kazakhstan, 74.7 %, 6.8 % and 18.5 % looked at the signs and symptoms, existing diseases and the patient's lifestyle, respectively, for the diagnosis of DED. Of the doctors from Uzbekistan, 65.4 %, 24.7 % and 9.9 % looked at the signs and symptoms, existing diseases and the patient's lifestyle, respectively.

A majority of the doctors in the study sample (47.48 %) reported seeing 5–10 patients with DE/day. In Kazakhstan, the number of patients with DE/day was reported as follows: 38.71 % of the doctors reported < 5, a majority of them (55.24 %) reported 5–10, and 6.05 % reported 10–20. In Uzbekistan, the number of patients with DE/day was reported as follows: a majority of the doctors (51.67 %) reported < 5, 38.28 % reported 5–10, 7.18 % reported 10–20, and 0.96 % reported > 20; about 1.91 % did not answer the question.

Data was analysed to determine in which cities the doctors reported seeing more DED patients/day. In Kazakhstan, doctors in Astana, Pavlodar, Shymkent and Karaganda reported seeing a higher number of patients with DE than in other cities. In Uzbekistan, compared to other cities, doctors in Fergana, Kakand and a few parts of Tashkent (Tashkent-3, Tashkent-4, Tashkent-5 and Tashkent-9) reported seeing a higher number of patients with DE.

A majority of doctors in the study population (19 %) mentioned glaucoma as a common eye disorder associated with DE (Figure 1). Apart from glaucoma, 12 % and 9 % of total doctors also reported conjunctivitis and myopia respectively as common eye disorders associated with DE. In Kazakhstan, a majority of doctors reported glaucoma (38 %) and conjunctivitis (28 %) as eye disorders associated with DE. In Uzbekistan, a majority of doctors reported glaucoma (30 %) and myopia (20 %) as eye disorders associated with DE. A majority of the doctors (55.14 %) in the study sample reported 20–50 % of glaucoma patients suffering from DE (Figure 2).

In Kazakhstan, 66.9 % of the doctors reported that 20–50 % of glaucoma patients had DE, whereas, in Uzbekistan, 41.1 % of the doctors reported the same. About 14.1 % of the doctors in Kazakhstan reported that less than 20 % of the glaucoma patients had DE, whereas 39.2 % of the doctors in Uzbekistan reported the same. Ten doctors in Uzbekistan chose not to comment on the prevalence of DE in glaucoma patients.

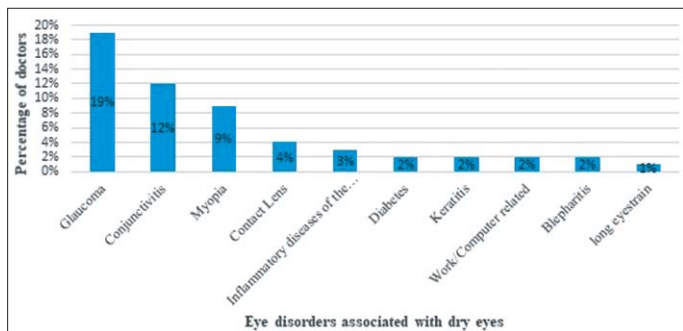


Fig. 1. Eye disorders associated with dry eyes reported by the doctors in the study sample

Рис. 1. Глазные заболевания, ассоциированные с синдромом сухого глаза, в выборке исследования

Chi-square analysis was conducted to see if there is an association between the number of patients with DE and the percentage of glaucoma patients with DE seen by the doctors per day. This analysis was done to understand whether glaucoma is a significant concern for DE. The Pearson chi-square test was found to be statistically significant, with a P-value of 0.006 (P-value significant at < 0.05). A majority of the doctors (83.59 %) in the study sample reported that adherence to therapy is a major challenge in the treatment of DE (Figure 3). About 15.54 % of the total doctors reported that adherence to therapy is not a concern in DE, and four doctors from Uzbekistan chose not to comment.

A majority of doctors in the total study sample (85.34 %) reported that both DE associated eye disease and patient lifestyle are responsible for poor patient adherence to DE therapy. 14.22 % of the doctors in the total study sample reported that poor adherence is solely the result of patient lifestyle. A majority of doctors in Kazakhstan (73 %) and all the doctors in Uzbekistan reported that poor adherence to DE therapy is associated with ocular disease and patient lifestyle. In Kazakhstan, 26.2 % of doctors reported that patient lifestyle is solely responsible for poor patient adherence in DE therapy.

Chi-square analysis was performed to find the association between adherence to DED therapy and factors such as ocular diseases and the patient's lifestyle in patients in Kazakhstan. The Pearson chi-square test was found to be statistically significant, with a P-value of 0.000 (P-value significant at < 0.05).

Unsurprisingly, a majority of the doctors (52.74 %) in the study sample reported tear film instability as their most important concern in DE (Figure 4).

Among the properties required to be considered in any artificial tear drops (such as hydrating, mucoadhesive, having the ability to repair deoxyribose nucleic acid (DNA) damage in cells of ocular surface, anti-inflammation, antioxidant), a majority of doctors (63.68 %) in the study sample reported 'hydrating' as the property of highest concern required in any artificial tear drops (Figure 5).

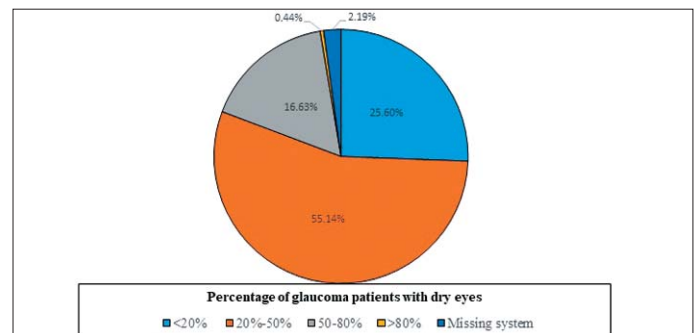


Fig. 2. Percentage of doctors in the study sample and the percentage of their glaucoma patients with dry eyes

Рис. 2. Доля докторов в выборке исследования, указавших соответствующий процент их пациентов с глаукомой, имеющих ССГ

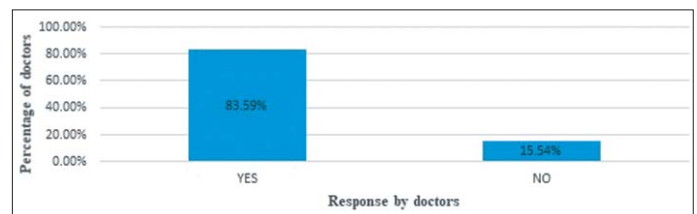


Fig. 3. Percentage of doctors in the study sample who felt that adherence to therapy is a major challenge in the treatment of dry eyes

Рис. 3. Доля докторов в выборке исследования, указавших, что приверженность к лечению — главный фактор в лечении ССГ

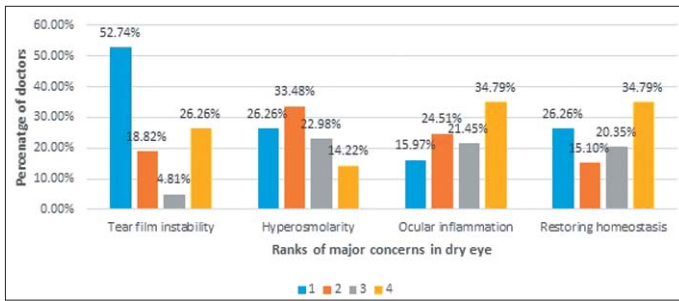


Fig. 4. Ranks of major concerns in dry eyes (Total population) (1 being highest priority & 4 being lowest priority)

Рис. 4. Ранжирование основных причин, вызывающих ССГ (в популяции в целом) (1 балл — наиболее важная причина, 4 — наименее важная причина)

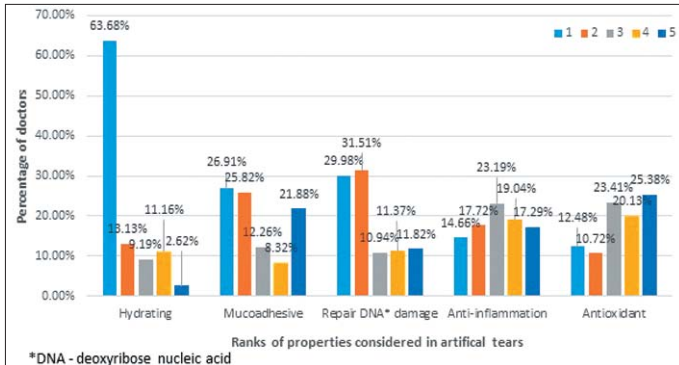


Fig. 5. Ranks of properties considered in artificial tear drops (Total population) (1 being highest priority & 5 being lowest priority)

Рис. 5. Ранжирование характеристик препаратов искусственной слезы (в популяции в целом) (1 балл — наиболее важное свойство, 5 — наименее важное свойство)

A correlation analysis was performed between the major concerns in DE and properties being looked for while considering artificial tears. Doctors who are likely to rate ocular inflammation as a major concern considered anti-inflammatory as a significant (P value < 0.05) property in artificial tears. Similarly, doctors who rated tear film instability as a primary concern considered mucoadhesion a significant (P value < 0.05) property in artificial tears. Doctors who rated hyperosmolarity as a major concern considered mucoadhesion and DNA repair as significant (P value < 0.05). Doctors who rated restoring homeostasis as a major concern considered antioxidant, anti-inflammatory, hydrating and DNA-repairing properties significant (P value < 0.05) in artificial tears.

Doctors from Kazakhstan and Uzbekistan reported the use of artificial tears in many conditions other than DED. A majority of the doctors in the study sample reported that artificial tears can be prescribed for glaucoma (19%) and conjunctivitis (19%). Doctors in Kazakhstan reported the use of artificial tears in conditions such as glaucoma (11%), conjunctivitis (28%), after intervention (22%) and with the use of contact lens (15%). In Uzbekistan, the most commonly reported conditions that prompted the use of artificial tears were glaucoma (22%), the use of contact lens (13%) and keratitis (17%). Other conditions that warranted artificial tear use as per doctors from both countries were blepharitis, diabetes, after work/computer/electronic device use, arthritis, uveitis, allergy, climate, cataract, eye injury and myopia.

DISCUSSION

Our study aimed to understand the association between various eye disorders and dry eye disease, and their treatments, as observed by ophthalmologists in their everyday practice. A major

ity of the doctors in the study reported adherence to therapy as a significant challenge in the treatment of DE. All the doctors in Uzbekistan and a majority of the doctors in Kazakhstan attributed poor adherence to DE treatment to associated ocular diseases and the patient's lifestyle. This association was found to be statistically significant (P -value < 0.05).

Ocular conditions most frequently seen to be associated with DEs are glaucoma, conjunctivitis and myopia. Globally, 40–50% of glaucoma patients are seen to have DEs. A majority of the doctors in Kazakhstan and Uzbekistan reported that 20–50% of glaucoma patients had DEs. Chi-square analysis of the number of patients/day and the percentage of glaucoma patients with DED in both Kazakhstan and Uzbekistan showed that glaucoma has a strong association with DED (P -value < 0.05). The treatment of DED, although challenging for both the doctor and the patient, is important for the comfort and long-term health of the surface of the patient's eye [10].

Apart from glaucoma, allergic conjunctivitis (AC) and DED are two of the most common anterior inflammatory disorders of the ocular surface that have some similar symptoms. A study conducted by M. Hom et al., found that pre-existing AC predisposes an individual to DED [11].

According to a study conducted by N. Ilhan, et al., patients with pathological myopia have lower tear breakup time (TBUT) scores, a sign of tear film instability, and high ocular surface disease index (OSDI) scores as compared to healthy individuals. This supports the relationship between pathological myopia and tangle DED as many patients with high myopia had severe symptoms (based on OSDI scores), which was indicative of ocular surface irritation [12].

Lifestyle factors contributing to DE are long periods of eyestrain caused by computer use at work and using contact lens. Studies show a significant decrease in tear volume after computer use. After a routine day at work, computer users showed a reduced Schirmer score and reduction in tear breakup time. A study by S. Jaiswal et al., found that regular computer users had higher expression of pro-inflammatory mediators. Computer use of longer than four hours/day led to adverse changes in the quality of meibum expression and longer than seven hours/day showed higher levels of tear osmolarity, a diagnostic marker of DEs [13]. These point to a greater need for artificial tears in individuals using computers for extended periods of time.

Contact lens discomfort (CLD) is another common lifestyle contributor to DEs necessitating the use of artificial tears. The number of contact lens wearers worldwide has remained constant over the past decade despite the advances in technology as 10–50% of them stop using them within three years, with CLD being cited as the most common cause. About 70% of individuals report CLD late in the day after wearing contact lens, with 40% of the soft contact lens wearers reporting a sensation of DE. CLD is caused by incompatibility between the contact lens and the ocular environment and results in ocular changes such as conjunctival indentation or staining, formation of conjunctival epithelial flap, Demodex blepharitis, lid wiper epitheliopathy, and meibomian gland dysfunction. Reduced goblet cell density and conjunctival metaplasia are linked to CLD, leading to an effect on the TBUT of contact lens users. These factors show a strong link between CLD and friction [14].

Tear film instability, hyperosmolarity and ocular inflammation play an etiological role in the loss of homeostasis of the ocular surface, resulting in DED [8]. As artificial tears are used as the first-line of treatment in DED [9], doctors participating in this study looked for properties in artificial tears that could target these conditions to restore homeostasis of the ocular surface.

Tear film instability. Some factors affecting tear film instability are ocular surface inflammation, delay in tear clearance, reduction in the quantity and quality of the lipid layer, compromised tear components, irregularities in the ocular surface and reduced tear production. A decrease in the lipid layer of the ocular surface results in evaporation of the aqueous layer and slows down lipid transport. Eventually, dehydration results in the glycocalyx layer losing its hydrophilic property and rupture of the tear film [5].

According to our survey, doctors who cited tear film instability as a primary concern in patients with DE looked for mucoadhesive properties in artificial tears. Water-soluble polymers such as carboxymethylcellulose, hyaluronic acid, polyethylene glycol, hypromellose, hydroxyethylcellulose, methylcellulose, glycerine, propylene glycol, polysorbate and polyacrylic acid are used in artificial tears for their mucoadhesive property. These polymers have hydroxyl or carboxyl groups that interact by forming hydrogen bonds with water molecules on the ocular surface and assist in mucoadhesion of artificial tears on the ocular surface. The polymers also increase the viscosity of artificial tears and their retention time. Lipid-containing artificial tears are used to compensate for the deficient lipid layer. These lipids help to prevent the tear film from evaporation. The active ingredients in such formulations include mineral oil, glycerine, castor oil and polypropylene glycol at varying concentrations [5].

Tear film hyperosmolarity. Hyperosmolarity is considered to play an essential role in the pathogenesis of DEs. The tear film osmolarity test is regarded as 'gold standard' in the diagnosis of DE [15]. Lacrimal gland dysfunction and an increase in evaporation of the aqueous tear phase lead to an increase in tear film osmolarity [5, 16]. According to a study conducted by R. Deng, et al., increased production of reactive oxygen species (ROS) was observed in human cell epithelium corneal cells (HCECs) when exposed to media with high osmolarity. Excess production of ROS damages lipids and other macromolecules and results in oxidative stress. Oxidative stress of mitochondria is associated with many pathological processes that influence apoptosis. Aconitase-2, a multifunctional enzyme, plays a role in oxidative phosphorylation. The enzyme count increases with increased mitochondrial metabolism under oxidative stress. Oxidative DNA damage following ROS-induced specific enzymatic cleavage by ROS-induced 8-hydroxylation of the guanine base in nuclear and mitochondrial DNA produces 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG). Human cell epithelium corneal cells exposed to media with increased osmolarity show increased production of aconitase-2 and 8-OHdG due to mitochondrial DNA damage that occurs in HCECs under hyperosmolarity conditions [16]. Our survey also shows that doctors who rate hyperosmolarity as a vital factor in DED looked for properties in artificial tears that could repair the damaged DNA. N-acetylcarnosine is a prodrug of mitochondria L-carnosine. When combined with other antioxidants, it can prevent oxidation of the tissue and cellular structures of the ocular compartments effectively. N-acetylcarnosine used with synergistic lubricants provides therapeutic results in DED [17].

Ocular inflammation. Hyperosmolarity triggers inflammation [18]. Environmental stress to the ocular surface sensitizes the conjunctival and corneal antigen-presenting cells, which results in the production of T-helper cells that release inflammatory cytokines. These cytokines amplify immune response and lead to the damage of ocular surface epithelial cells. Studies suggest that excessive environmental stress to ocular surface or immunoregulatory dysfunction coupled with genetic factors or hormonal imbalance provides an environment favorable for the activation of autoreactive T and B lymphocytes. These lymphocytes form the foundation of autoimmune-mediated pathology such as DED [5]. This explains why doctors who rate ocular inflammation as the

central concern in DED considered anti-inflammatory property to be essential in artificial tears [19].

Restoring homeostasis. The loss of homeostasis of the tear film is one of the primary characteristics of DE. A vicious cycle of inflammation is considered a key factor in DE and comprises tear film instability, tear hyperosmolarity, apoptosis of conjunctival/corneal cells, and inflammation in the ocular surface. Various factors, both intrinsic and extrinsic, accelerate the cycle and aggravate DED by causing stress to the ocular surface [20]. A cross-analysis of data from our survey shows that doctors who considered restoring ocular homeostasis as a major concern looked for properties in artificial tears such as hydrating the ocular surface; repairing damaged DNA; and having anti-inflammatory agents and antioxidants that could deal with tear film instability, hyperosmolarity and ocular inflammation, and apoptosis of ocular cells.

A broad range of treatment methods is available for DED. Some components of the treatments should be checked as they could interfere with the function of other components of the ocular surface and increase complications or exacerbate DED [5]. Benzalkonium chloride (BAK) has been one of the most used preservatives in ophthalmic preparations. However, long-term use of BAK is exceptionally toxic to the ocular surface. Oxidative preservatives such as sodium perborate and stabilised oxochlorocomplex (SOC) are better alternatives due to low toxicity and less corneal damage, respectively. Sodium perborate is converted to hydrogen peroxide when combined with water and when in contact with the ocular surface, it decomposes to oxygen and water. However, some studies mention that hydrogen peroxide causes a stinging sensation even at low concentrations. SOC composed of chlorate, chlorite and trace amounts of chlorine dioxide has anti-viral and anti-bacterial properties. It releases chlorine dioxide-free radicals that have antimicrobial activity when in solution and gets converted into oxygen, water, and sodium and chloride ions on administration to the ocular surface. On using medication preserved with SOC, less corneal damage and significantly lower number of inflammatory cells in corneal epithelium were observed as compared to medications with BAK in an in vivo study using a rabbit model [21].

CONCLUSION

DE is a commonly occurring condition of the ocular surface and can affect the quality of life. A patient's lifestyle habits such as long-term computer use and the use of contact lens are a major concern in adherence to DED therapy. Artificial tears are the first line of treatment in DED, and it is essential that they hydrate the ocular surface adequately. Larger studies in patients can help identify ways to improve adherence to therapy and improve quality of life in patients.

References/Тлумепамыпа

1. Clayton J.A. Dry eye. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (23): 2212–23. doi: 10.1056/NEJMra1407936
2. Singh A.K. Review of various lacrimomimetics: making the appropriate choice. Delhi J. Ophthal. 2019; 29 (3): 13–8. doi: 10.7869/djo.410
3. Javadi M.A., Feizi S. Dry eye syndrome. J. Ophthalmic. Vis. Res. 2011; 6(3): 192–8. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3306104/>
4. Messmer E.M. The pathophysiology, diagnosis, and treatment of dry eye disease. Dtsch. Arztebl. Int. 2015; 112 (5): 71–81. doi: 10.3238/arztebl.2015.0071
5. Zhang X., M V.J., Qu Y, et al. Dry eye management: targeting the ocular surface microenvironment. Int. J. Mol. Sci. 2017; 18 (7): 1398. doi: 10.3390/ijms18071398
6. Golden M.L., Meyer J.J., Patel B.C. Dry eye syndrome. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing; 2019. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470411/>
7. Peck T., Olsakovsky L., Aggarwal S. Dry eye syndrome in menopause and perimenopausal age group. J. Midlife Health. 2017; 8 (2): 51–4. doi: 10.4103/jmh.JMH_41_17
8. Karmel M. A quick guide to dry eye. Available at: <https://www.aao.org/eyenet/article/quick-guide-to-dry-eye/>

9. Findlay Q., Reid K. Dry eye disease: when to treat and when to refer. *Aust. Prescr.* 2018; 41 (5): 160–3. doi: 10.18773/austprescr.2018.048
10. Williams R.D. Dry eyes and glaucoma: double trouble. Glaucoma Research Foundation. Available at: <https://www.glaucoma.org/treatment/dry-eyes-and-glaucoma-double-trouble.php>
11. Hom M.M., Nguyen A.L., Bielory L. Allergic conjunctivitis and dry eye syndrome. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2012; 108 (3): 163–6. doi: 10.1016/j.anai.2012.01.006
12. Ilhan N., Ilhan O., Tuzcu E.A., et al. Is there a relationship between pathologic myopia and dry eye syndrome? *Cornea.* 2014; 33 (2): 169–71. doi: 10.1097/ICO.0000000000000033
13. Jaiswal S., Asper L., Long J., et al. Ocular and visual discomfort associated with smartphones, tablets and computers: what we do and do not know. *Clin. Exp. Optom.* 2019; 102 (5): 463–7. doi: 10.1111/cxo.12851
14. Markoulli M., Kolanu S. Contact lens wear and dry eyes: challenges and solutions. *Clin. Optom. (Auckl).* 2017; 9: 41–8. doi: 10.2147/OPTO.S111130
15. Hirata H., Mizerska K., Dallacasagrande V., Rosenblatt M.I. Estimating the osmolarities of tears during evaporation through the «eyes» of the corneal nerves. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017; 58 (1): 168–78. doi: doi.org/10.1167/iovs.16-20501
16. Deng R., Hua X., Li J., et al. Oxidative stress markers induced by hyperosmolarity in primary human corneal epithelial cells. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0126561. doi: 10.1371/journal.pone.0126561
17. Babizhayev M.A. Generation of reactive oxygen species in the anterior eye segment. Synergistic codrugs of N-acetylcarnosine lubricant eye drops and mitochondria-targeted antioxidant act as a powerful therapeutic platform for the treatment of cataracts and primary open-angle glaucoma. *BBA Clin.* 2016; 6: 49–68. doi: 10.1016/j.bbacli.2016.04.004
18. Lollett I.V., Galor A. Dry eye syndrome: developments and lifitegrast in perspective. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 125–39. doi: doi.org/10.2147/OPHTH.S126668
19. Pucker A.D., Ng S.M., Nichols J.J. Over the counter (OTC) artificial tear drops for dry eye syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2: CD009729. doi: 10.1002/14651858.CD009729.pub2
20. Yamaguchi T. Inflammatory response in dry eye. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2018; 59(14): 192–9. doi: 10.1167/iovs.17-23651
21. Walsh K., Jones L. The use of preservatives in dry eye drops. *Clin. Ophthalmol.* 2019; 13: 1409–25. doi: 10.2147/OPHTH.S211611

Author contributions: Qureshi Maskati, Shalini Kumar — significant participation in the development of the concept and design of the study, in the collection of data and in their interpretation, preparation (writing) of an article or significant processing of its substantive part; Vijaykumar Chaubey, Neelesh Katakwar, Siddhesh Sharma — final preparation of the draft article for publication.

Вклад авторов в работу: К.Б. Маскати, Ш. Кумар — значимое участие в разработке концепции и дизайна исследования, в сборе данных и их интерпретации, подготовке (написание) статьи или значимая подготовка ее существенной части; В. Чоби, Н. Катаквар, С. Шарма — финальная подготовка статьи к публикации.

Originally received: 01.12.2020. Final revision: 16.12.2020. Accepted: 20.12.2020
Поступила: 01.12.2020. Переработана: 16.12.2020. Принята к печати: 20.12.2020

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS/ ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Maskati Eye Clinic, Maharshi Karve Road, Charni Road East, Opera House, Girgaon, Mumbai, 400004, India

Quresh B. Maskati — MS, DOMS, FCPS, FICS, ophthalmologist
Ajanta Pharma Limited, Unit No. 301/302, Satellite Gazebo, B Wing, Andheri Ghatkopar Link Road, Chakala, Andheri East, Mumbai, 400093, India

Shalini Kumar — MBBS, MD, Head Medical Services, Global Medical and Clinical Research

Vijaykumar Chaubey — B. Pharma, MBA, Product Manager, Ophthalmology, Global Marketing and Strategy Research

Neelesh Katakwar — B. Pharma, MBA, Marketing Manager, Ophthalmology, Global Marketing and Strategy Research

Siddhesh Sharma — B. Pharma, M. Pharma, Global Medical and Clinical Research

Contact information: Dr. Quresh Maskati,
 rachita@spellbound.co.in

Глазная клиника Маскати, Махарши Карве Роуд, Чарни Ист Роуд, Здание Оперы, Жиргаон, Мумбаи, 400004, Индия

Куреш Б. Маскати — MS, DOMS, FCPS, FICS, офтальмолог
Аджанта Фарма Лтд, блок 301/302, Сателлайт Газибо, Винг Б, Андери Гаткопар Линк Роуд, Чакала, Восточное Андери, Мумбаи, 400093, Индия

Шалини Кумар — MBBS, MD, глава медицинской службы, общие медицинские и клинические исследования

Виджайкумар Чоби — бакалавр по фармакологии, MBA, продакт-менеджер, офтальмология, общий маркетинг и стратегия исследований

Неелеш Катаквар — бакалавр по фармакологии, MBA, менеджер по маркетингу, офтальмология, общий маркетинг и стратегия исследований

Сиддхеш Шарма — бакалавр и магистр, общемедицинские и клинические исследования

Для контактов: Куреш Б. Маскати,
 rachita@spellbound.co.in

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-69-75>



Смешанный (комбинированный) фенотип поздней стадии возрастной макулярной дегенерации

Н.В. Нероева¹, В.В. Нероев^{1, 2}, М.В. Рябина¹, А.Г. Кармокова¹✉, О.А. Лосанова¹

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

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

Применение мультимодальной визуализации структур хориоретинального комплекса позволило выделить смешанный, или комбинированный, фенотип поздней стадии возрастной макулярной дегенерации (ВМД). Своевременное распознавание данной формы ВМД имеет принципиальное значение для точной диагностики, выбора тактики лечения и прогнозирования его функционального результата. В статье представлены два клинических случая — два различных варианта развития смешанного фенотипа поздней стадии ВМД. В одном случае длительное существование «географической атрофии» (ГА) осложнилось развитием хориоидальной неоваскуляризации, в другом — ГА появилась на фоне лечения влажной ВМД.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация; «географическая атрофия»; хориоидальная неоваскуляризация; комбинированный фенотип; оптическая когерентная томография; оптическая когерентная томография — ангиография
Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Нероева Н.В., Нероев В.В., Рябина М.В., Кармокова А.Г., Лосанова О.А. Смешанный (комбинированный) фенотип поздней стадии возрастной макулярной дегенерации. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 69-75. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-69-75>

Mixed (combined) phenotype of the late stage of age-related macular degeneration

Natalia V. Neroeva¹, Vladimir V. Neroev^{1, 2}, Marina V. Ryabina¹, Asiyat G. Karmokova¹✉, Oksana A. Losanova¹

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

² A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
asyakarma17@gmail.com

With multimodal visualization of the chorioretinal complex structures using modern research methods, it was possible to isolate a mixed, or combined, phenotype of the late stage of age-related macular degeneration (AMD). Early detection of this AMD form is of vital importance not only for accurate diagnosis, but for choosing optimal management tactics for patients. The paper presents two clinical cases with different variants of the development of the mixed phenotype of the late AMD stage. In one case, the long-lasting “geographic atrophy” (GA) was complicated by the development of choroidal neovascularization, while in the other case GA appeared during the treatment of wet AMD.

Keywords: age-related macular degeneration; geographic atrophy; choroidal neovascularization; combined phenotype; optical coherence tomography; optical coherence tomography — angiography

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., Neroev V.V., Ryabina M.V., Karmokova A.G., Losanova O.A. Mixed (combined) phenotype of the late stage of age-related macular degeneration. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 69-75 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-69-75>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) часто приводит к прогрессирующей потере зрения и по-прежнему остается основной причиной слепоты во всем мире. Данные метаанализа показали, что 8,7 % мирового населения страдают ВМД, и предполагается, что к 2040 г. число людей с данным заболеванием достигнет в мире 288 млн человек [1]. Распространенность ВМД увеличивается с возрастом, и, по данным эпидемиологических исследований, среди лиц в возрасте старше 75 лет начальные проявления заболевания зафиксированы у 30 %, а поздние — у 7 % [2]. В настоящее время поздняя стадия ВМД определяется наличием одного из следующих признаков: рост новообразованных сосудов под нейросенсорную сетчатку, известный как «хориоидальная неоваскуляризация» (ХНВ), или прогрессирующая атрофия пигментного эпителия (ПЭ) сетчатки, хориокапилляров и фоторецепторного слоя, известная как «географическая атрофия» (ГА) [3].

Эволюция ВМД происходит от начальных проявлений (друз, пигментных миграций) к появлению отслойки пигментного эпителия (ОПЭ), отложению друзеноидного материала и далее к атрофии ПЭ, хориокапилляров, а также к развитию ХНВ.

Скорость и степень прогрессирования от начальной к поздней ВМД отличается большой вариабельностью. Анализ, основанный на исследовании Beaver Dam Eye, показал, что у пациентов в возрасте 43–86 лет с признаками начальной ВМД на обоих глазах в течение 15 лет наблюдения общая частота выявления ГА составила 13,5 %, а ХНВ — 14,8 % [4].

ГА — прогрессирующий процесс, приводящий к медленному необратимому снижению зрительных функций. Клинико-патологические исследования определили ГА как участки гибели клеток ПЭ, наружной нейросенсорной сетчатки и хориокапилляров [3, 5]. В последнее время обнаружена связь субретинальных друзеноидных отложений и ретикулярных псевдодруз с распространенностью и ростом ГА [6, 7]. По некоторым оценкам, ГА затрагивает приблизительно 5 млн человек во всем мире и ее распространенность увеличивается экспоненциально с возрастом [1].

ХНВ определяется ростом и прорастанием новообразованных сосудов сквозь мембрану Бруха. Современная классификация ХНВ основана на происхождении неоваскуляризации и уровне поражения: сосуды ХНВ I типа берут начало из сосудистой оболочки и остаются под ПЭ; сосуды ХНВ II типа также происходят из сосудистой оболочки, но прорываются через ПЭ и располагаются над ним; и сосуды ХНВ III типа, их называют ангиоматозной пролиферацией сетчатки (РАП), происходят из артерий сетчатки, прорастая дальше в сторону сосудистой оболочки и образуя ретино-хориоидальный анастомоз. К проявлениям ХНВ относятся: кровоизлияния, отек, экссудаты, ОПЭ или отслойка нейрорепителия (ОНЭ), а в терминальной стадии — дисковидный рубец [8].

Популяционные исследования дают нам представление о распространенности каждой формы поздней ВМД. Исследование Beaver Dam Eye, охватывающее возрастную группу старше 75 лет, показало, что распространенность ГА составляет 2 %, а распространенность ХНВ — 5,2 % [2]. Аналогичным образом в исследовании Blue Mountains ХНВ встречалась в 2 раза чаще, чем ГА [9]. ГА и ХНВ принято считать двумя вариантами поздней ВМД (IV стадии по классификации AREDS). Однако внедрение мультимодальной диагностики позволило выявить случаи сочетания ГА и ХНВ на одном глазу. В ряде случаев ГА возникала в первую очередь, в других случаях сопровождала длительно существующую ХНВ [10–12]. Оба эти варианта означают существование третьего, смешанного, фенотипа поздней стадии ВМД.

Интерес к изучению смешанного, или комбинированного, фенотипа поздней ВМД в последние годы растет и требует всестороннего изучения для определения адекватной тактики ведения и прогнозирования результатов лечения при этой форме заболевания.

ЦЕЛЬЮ работы является описание случаев сочетания ГА и ХНВ на одном глазу, характеризующих комбинированный фенотип поздней стадии ВМД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Приведены данные комплексного обследования двух пациентов с различными вариантами развития смешанного фенотипа поздней стадии ВМД. В одном случае (клинический пример 1) длительное существование ГА осложнилось развитием ХНВ, в другом (клинический пример 2) — развитие ГА мы наблюдали на фоне лечения влажной ВМД. Помимо стандартного офтальмологического обследования пациентам проводили оптическую когерентную томографию (ОКТ), ОКТ в режиме ангиографии (ОКТА) на приборах Spectralis OCT Heidelberg Engineering (Германия) и RTVue XR Avanti (Optovue Inc, США), а также исследования в режиме MultiColor и аутофлюоресценции (АФ) с помощью Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Германия).

Клинический пример 1. Пациент Б., 84 года, начиная с 2015 г. наблюдался с диагнозом «ВМД обоих глаз; правый глаз — атрофическая форма (AREDS 4), левый — влажная форма (AREDS 4)». В 2015 г. максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) правого глаза — 0,4, левого — 0,05. Осмотр глазного дна ОД позволил выявить в макулярной области округлый фокус ГА с четкими контурами с захватом фовеа, множественные смешанные друзы. На глазном дне OS определялся проминирующий фокус ХНВ с фиброзом, отеком, атрофическими изменениями на фоне смешанных друз. Пациенту были проведены исследования в инфракрасном свете, аутофлюоресценция (АФ), ОКТ (рис. 1). В период 2015–2017 гг. зрительные функции, картина глазного дна, данные инструментального обследования не менялись.

В 2017 г. тот же пациент обратился с жалобами на снижение зрения ОД (МКОЗ снизилась с 0,4 до 0,2), МКОЗ OS осталась прежней (0,05). Прогрессирования катаракты не было. При осмотре глазного дна ОД в макулярной области по-прежнему определялся округлый атрофический фокус с четкими контурами с захватом фовеа, множественные смешанные друзы. Анализ снимков на АФ подтвердил идентичность размера и формы атрофического фокуса на ОД в сравнении с данными 2015 г. На вертикальном и горизонтальном срезе ОКТ определился гиперрефлективный фокус по верхнеуносковой границе ГА без экссудативных проявлений (отека, ОНЭ). Проведение ОКТА позволило визуализировать сосудистую сеть ХНВ, распространяющуюся по верхнеуносковому краю ГА (рис. 2). Пациенту была предложена терапия ингибиторами ангиогенеза (ИА) в правый глаз, от которой он воздержался.

Через год (в 2018 г.) мы наблюдали прогрессирование патологического процесса со значительным ухудшением зрительных функций (МКОЗ ОД снизилась до 0,05), обусловленное увеличением размеров ХНВ и развитием ее осложнений (отека, ОНЭ, кровоизлияний) (рис. 3).

Клинический пример 2. Пациентка М., 75 лет, с 2016 г. наблюдалась с диагнозом «ВМД обоих глаз; правый глаз — влажная форма (AREDS 4); левый — атрофическая форма (AREDS 4)». В 2016 г. МКОЗ ОД — 0,6, OS — 0,15. Осмотр глазного дна ОД выявил проминирующий фокус ХНВ с отеком, множественные смешанные друзы. На глазном дне OS в макулярной области определялся округлый фокус

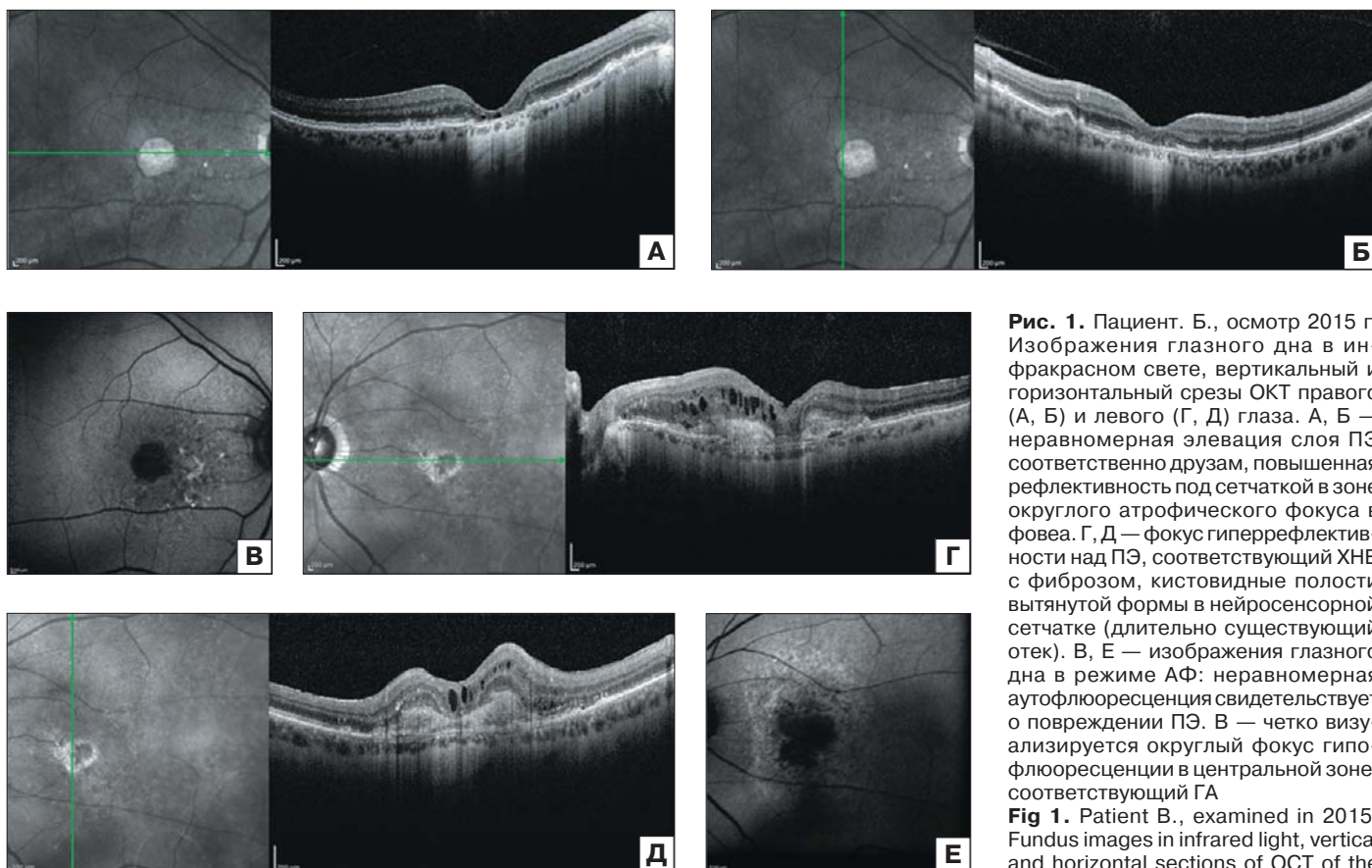


Рис. 1. Пациент Б., осмотр 2015 г. Изображения глазного дна в инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ правого (А, Б) и левого (Г, Д) глаза. А, Б — неравномерная элевация слоя ПЭ соответственно друзам, повышенная рефлексивность под сетчаткой в зоне округлого атрофического фокуса в фовеа. Г, Д — фокус гиперрефлексивности над ПЭ, соответствующий ХНВ с фиброзом, кистовидные полости вытянутой формы в нейросенсорной сетчатке (длительно существующий отек). В, Е — изображения глазного дна в режиме АФ: неравномерная аутофлюоресценция свидетельствует о повреждении ПЭ. В — четко визуализируется округлый фокус гипофлюоресценции в центральной зоне, соответствующий ГА

Fig 1. Patient B., examined in 2015. Fundus images in infrared light and vertical and horizontal sections of OCT of the right eye (A, B) and the left eye (C, D). A, B — uneven pigment epithelium (PE) elevation corresponding to drusen, the hyperreflectivity under the retina in the rounded atrophic focus in the fovea. C, D — focus of the hyperreflectivity over PE, corresponding to choroidal neovascularization (CNV) with fibrosis, cystic cavities elongated shape in the neurosensory retina (long-term edema). E, F — imaging in fundus autofluorescence (AF) mode: uneven autofluorescence indicates PE damage. E — a rounded focus of hypofluorescence in the central zone, corresponding to geographic atrophy (GA), is clearly visualized

А, Б — uneven pigment epithelium (PE) elevation corresponding to drusen, the hyperreflectivity under the retina in the rounded atrophic focus in the fovea. Г, Д — focus of the hyperreflectivity over PE, corresponding to choroidal neovascularization (CNV) with fibrosis, cystic cavities elongated shape in the neurosensory retina (long-term edema). В, Е — imaging in fundus autofluorescence (AF) mode: uneven autofluorescence indicates PE damage. В — a rounded focus of hypofluorescence in the central zone, corresponding to geographic atrophy (GA), is clearly visualized

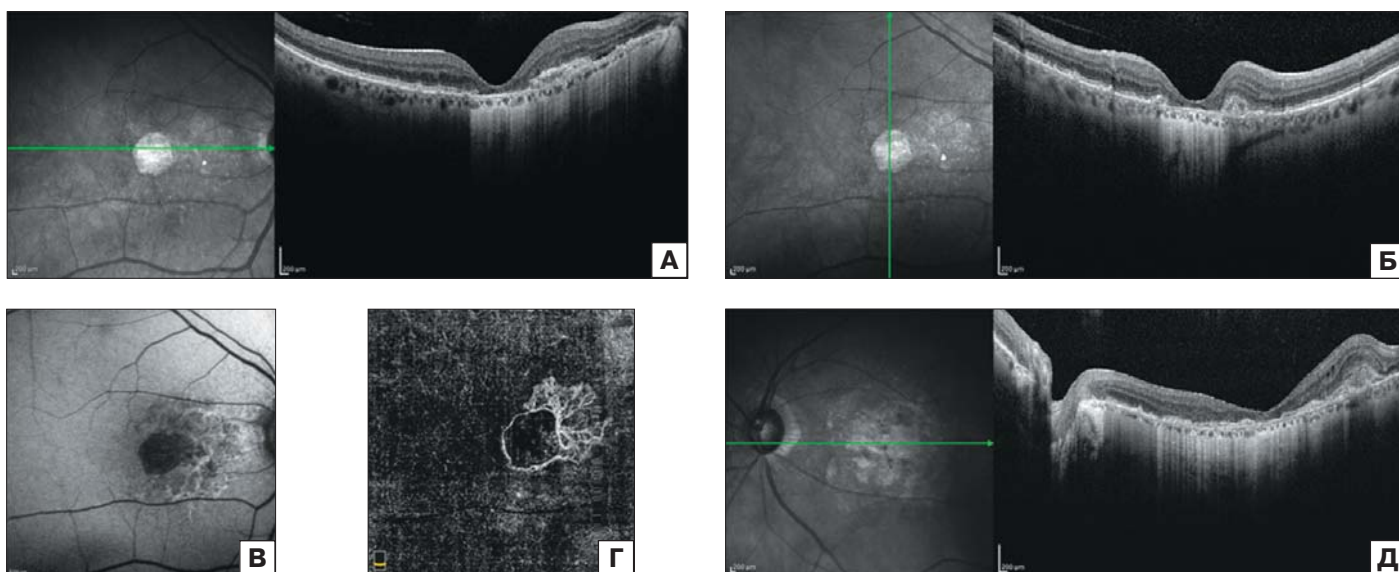


Рис. 2. Пациент Б., осмотр 2017 г. А, Б — изображения глазного дна в инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ OD: помимо атрофических изменений, описанных ранее, заметен гиперрефлективный фокус над ПЭ по верхненосовой границе ГА. В — изображение глазного дна в режиме АФ: гипофлюоресцентный фокус ГА прежних размеров. Г — ОКТА: четко визуализируется сосудистая сеть ХНВ, распространяющаяся по краю ГА. Д — горизонтальный срез ОКТ OS, изменения, соответствующие атрофическому рубцу

Fig. 2. Patient B., examined in 2017. A, B — images of the fundus in infrared light, vertical and horizontal sections of the OCT of the right eye: in addition to the atrophic changes described earlier, a hyperreflective focus is noticeable over the PE along the superior-nasal border of the GA. B — fundus image in AF mode: hypofluorescent GA focus of the same size. Г — OCTA: the CNV vasculature is clearly visualized, spreading along the edge of the GA. Д — horizontal section of OCT of the left eye, changes corresponding to an atrophic scar

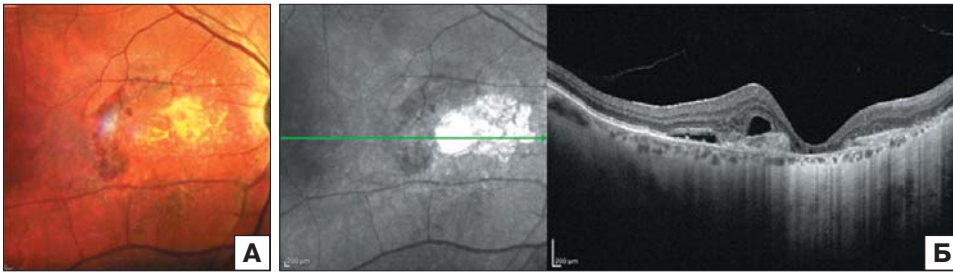
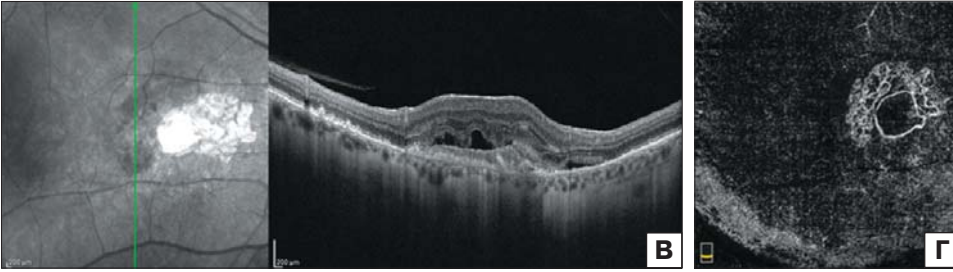


Рис. 3. Пациент Б., осмотр 2018 г. А — изображения заднего полюса глазного дна ОД в режиме Multicolor: отчетливо определяется «свежее» кровоизлияние. Б, В — вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ ОД: помимо ГА визуализируется гиперрефлективный фокус ХНВ, ОНЭ, отек. Г — ОКА: четкая визуализация сосудистой сети ХНВ, которая значительно увеличилась по площади, распространившись по височной границе ГА

Fig. 3. Patient B., examined in 2018. А — images of the posterior pole of the OD fundus in the Multicolor mode: a “fresh” hemorrhage is clearly defined. Б, В — vertical and horizontal sections of OCT of the OD: in addition to GA, hyperreflective focus of CNV, neuroepithelial detachment, edema are visualized. Г — OCTA: the CNV vasculature is clearly visualized, which is significantly increased in area, spreading along the temporal border of the GA



ГА с четкими контурами с захватом фовеа, множественные смешанные друзы. На ОКТ ОД отмечались признаки ХНВ I типа: неоваскулярная ОПЭ, отек, локальная ОНЭ. Наиболее четкая визуализация ГА на OS была получена при исследовании АФ (рис. 4). Пациентке была назначена терапия ИА в правый глаз, которую она получала в течение 4 лет по месту жительства (общее количество — 11 инъекций). В этот период острота зрения оставалась стабильной, дополнительных жалоб со стороны органа зрения не возникало.

В 2020 г. та же пациентка обратилась с жалобами на ухудшение зрения ОД (МКОЗ ОД снизилась с 0,6 до 0,4, OS осталась прежней — 0,15). Состояние оптических сред не изменилось. При осмотре глазного дна ОД в макулярной области определялись множественные друзы, выраженной диспигментация с мелкими атрофическими фокусами, клинических проявлений ХНВ не было отмечено. Снимки на АФ ОД выявили зоны гипофлюоресценции, свидетельствующие о возникшей ГА. ОКТ и ОКА подтвердили наличие ХНВ

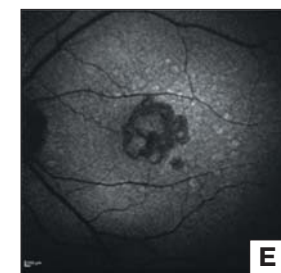
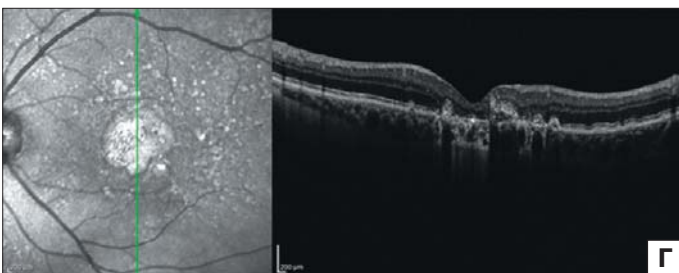
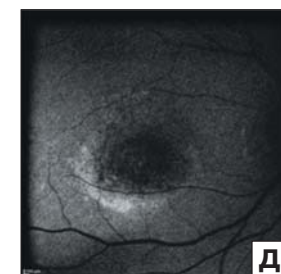
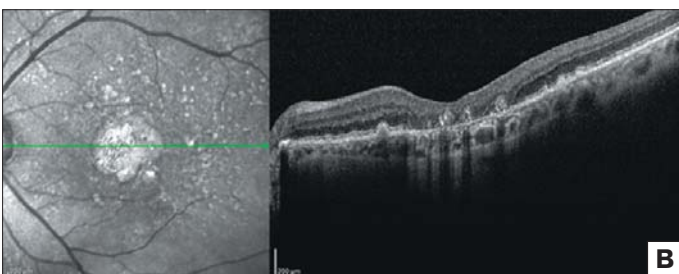
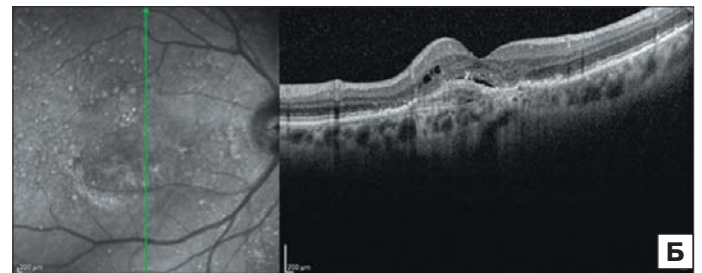
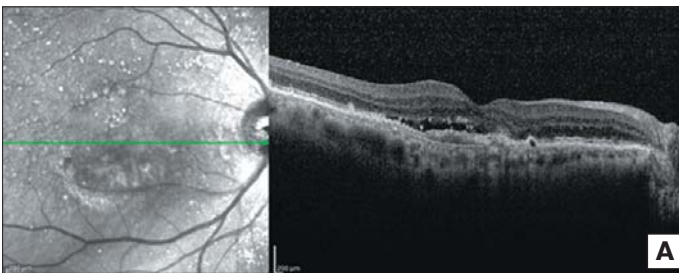


Рис. 4. Пациентка М., осмотр 2016 г. Изображения глазного дна в инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ ОД: множественные друзы, неоваскулярная ОПЭ, отек, локальная ОНЭ (А, Б) — и OS: неравномерная элевация слоя ПЭ, альтерации ПЭ и эллипсоидной зоны; гиперрефлективность под сетчаткой в зоне ГА в фовеа (В, Г). Д, Е — изображения глазного дна в режиме АФ: неравномерная аутофлюоресценция свидетельствует о повреждении ПЭ. Е — четко визуализируется округлый фокус гипофлюоресценции в центральной зоне, соответствующий ГА

Fig. 4. Patient M., examined in 2016. Images of the fundus in infrared light, vertical and horizontal sections of the OCT of OD: multiple drusen, neovascular PE, edema, local detachment of the neurosensory retina

(А, Б) — and OS: uneven elevation of the PE layer, alteration of PE and the ellipsoidal zone; hyperreflectivity under the retina in the zone of PE atrophy in fovea, corresponding to the focus of GA in the fovea (В, Г). Д, Е — imaging in fundus autofluorescence mode: uneven autofluorescence indicates PE damage. Е — a rounded focus of hypofluorescence in the central zone, corresponding to GA, is clearly visualized

и позволили четко визуализировать ее сосудистую сеть с крупными стволами (рис. 5). На глазном дне OS ГА сохранила прежнюю форму и размер, что подтвердилось снимками на АФ (рис. 6).

ОБСУЖДЕНИЕ

Факторы риска развития поздней ВМД подробно описаны в литературе [13]. Пожилой возраст, курение, низкий уровень потребления антиоксидантов, повышенный индекс массы тела, семейный анамнез ВМД, гипертония,

мягкие друзы большого размера и субретинальные друзоидные отложения увеличивают риск развития как ГА, так и ХНВ [7, 14–21]. Однако различий между группами с изолированными ХНВ и ГА и при их комбинации (ХНВ + ГА) у пациентов с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, дислипидемией, отягощенной наследственностью, и у курильщиков не выявлено [22].

Несколько исследований было сосредоточено на факторах риска развития комбинированного фенотипа поздней ВМД. В этих исследованиях оценивали клинические

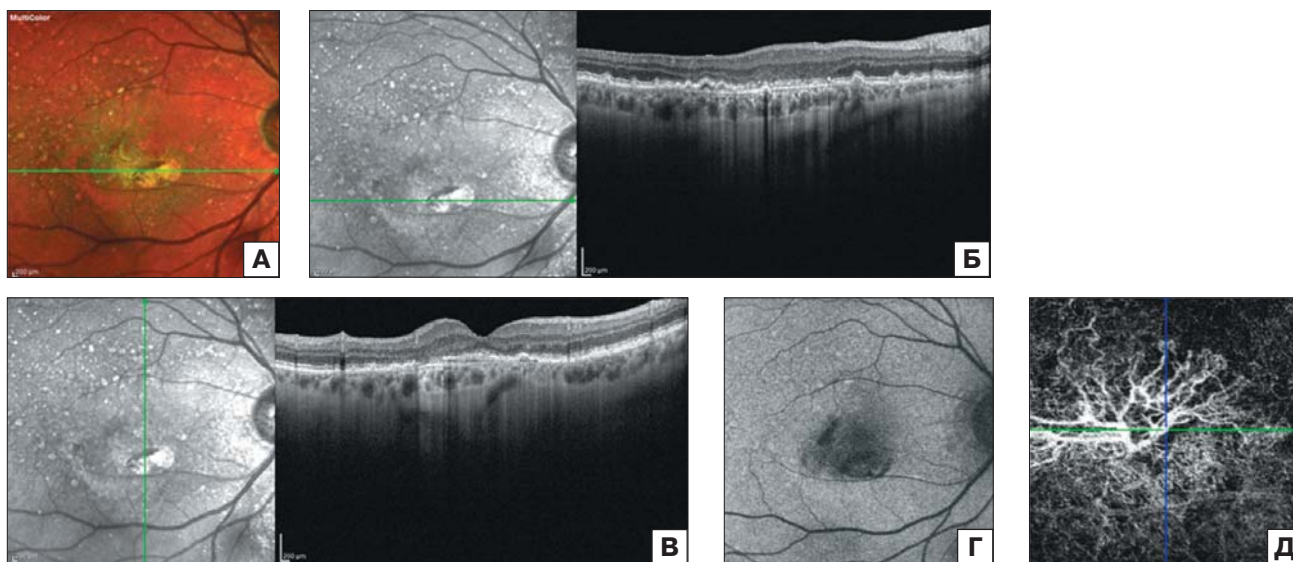


Рис. 5. Пациентка М., осмотр 2020 г. Изображения заднего полюса глазного дна OD в режиме Multicolor (А), инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ OD (Б, В): к имеющимся изменениям присоединились возникшие фокусы ГА, четко различимые при исследовании АФ (Г). Д — ОКТА: визуализация сосудистой сети ХНВ с крупными стволами

Fig. 5. Patient M., examined in 2020. Images of the posterior pole of the right eye fundus in the Multicolor mode (A), infrared light, vertical and horizontal sections of the OCT of the OD (Б, В): the new appearing GA foci were added to the existing changes, clearly distinguishable in the AF study (Г). Д — ОКТА: visualization of the vasculature of CNV with large trunks

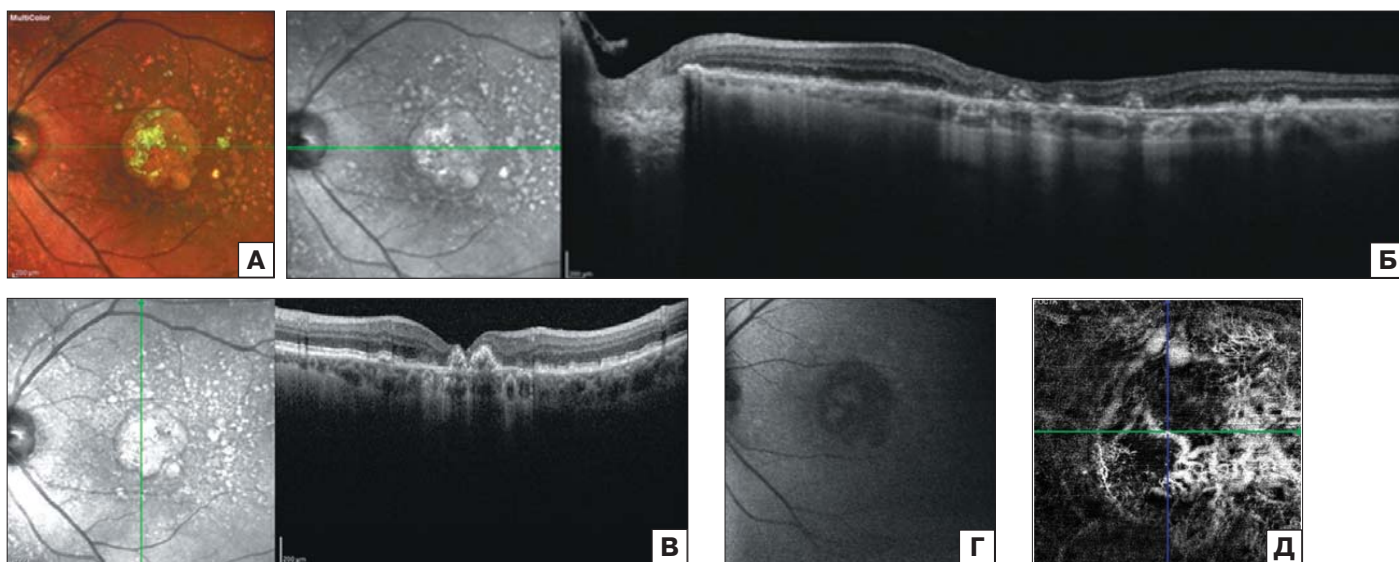


Рис. 6. Пациентка М., осмотр 2020 г. Изображения заднего полюса глазного дна OS в режиме Multicolor (А), инфракрасном свете, вертикальный и горизонтальный срезы ОКТ OD (Б, В) свидетельствуют об увеличении в центральной зоне размеров ГА, равномерно гипофлуоресцентной на АФ (Г). Д — ОКТА: визуализация собственных крупных сосудов хориоидеи в зоне атрофии ПЭ

Fig. 6. Patient M., examined in 2020. Images of the posterior pole of the fundus of the OS in Multicolor mode (A), infrared light, vertical and horizontal sections of the OCT of the OD (Б, В) indicate an increasing the size of the GA in the central zone, equally hypofluorescent on AF (Г). Д — ОКТА: visualization of the choroid's own large vessels in the zone of PE atrophy

и системные факторы риска развития ХНВ в глазах с клинически диагностированной ГА [22]. Системные факторы, такие как пол, возраст, гипертония и использование витаминов, не были связаны с риском развития ХНВ в глазах с ГА. Не было также обнаружено связи между общей площадью атрофии, ее формой, наличием артификации, цветом радужки, перипапиллярной атрофией и появлением ХНВ в глазах с ГА [22].

В качестве основного клинического фактора развития ХНВ на глазах с ГА выделено наличие ХНВ на парном глазу [23, 24], что иллюстрирует клинический пример 1. В работе С. Saade и соавт. [22] отмечалось, что комбинированная форма AREDS 4, характеризующаяся развитием и ГА, и ХНВ на одном глазу, встречается в более старшем возрасте по сравнению с изолированными формами AREDS 4 и представляет собой более позднюю стадию, чем изолированная ГА и ХНВ. Описанный в статье пример присоединения ХНВ к длительно существующей ГА касался пациента старше 80 лет.

Проводятся генетические исследования, направленные на выявление особенностей различных фенотипов поздней стадии ВМД. На сегодняшний день картировано 34 локуса, ассоциированных с ВМД, и, по разным оценкам, выделяют от 33 до 50 полиморфных генов, в которых определяют чувствительность к развитию ВМД [25]. Особую роль в патогенезе ВМД отводят ассоциации генетического полиморфизма генов *CFH*, *CFB*, *CC2*, *CC3*, *ARMS2*, *HTRA1*. При этом редкие варианты в *CFH*, *CFI*, *C9u* *C3* чаще наблюдаются у пациентов с ГА, чем у пациентов с ХНВ [22, 26]. Анализ объединенного фенотипа не выявил уникального генетического профиля для этой категории пациентов, впрочем, исследования в данном направлении будут продолжены.

Интересные данные получены при исследовании концентрации внутриглазного фактора роста и цитокинов в водянистой влаге при различных стадиях ВМД. Обнаружено, что повышение ангиогенного эндостатина и снижение тромбоспондина 2 ассоциировалось с развитием ХНВ. При этом снижение тромбобитарного фактора роста наблюдалось как при развитии ГА, так и ХНВ [27]. Ранее нами проводилось исследование локального и системного иммунного статуса у пациентов с поздней ВМД [28]. Результаты этого исследования не выявили достоверных различий в уровне VEGF и PEDF в сыворотке крови и слезе при ХНВ и ГА. Это свидетельствует о более сложных механизмах развития данных изменений, требующих дальнейшего более детального и всестороннего изучения.

В ряде работ в качестве особенностей поведения ХНВ, возникающей на фоне ГА, описаны ее медленное прогрессирование, отсутствие клинических проявлений, затрудняющих диагностику, ограниченный функциональный результат, обусловленный атрофическими изменениями [10, 29, 30]. В нашем случае, напротив, развитие ХНВ и отсутствие ее лечения привело к быстрому прогрессированию с яркими клиническими проявлениями (кровоизлиянием, отеком, ОНЭ) и значимым снижением остроты зрения, что является аргументом в пользу проведения антиангиогенной терапии в подобных ситуациях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГА и ХНВ принято считать двумя разными формами поздней стадии ВМД. Они имеют типичные клинические проявления: одна форма характеризуется развитием ГА — четко очерченных фокусов атрофии ПЭ, фоторецепторов и хориокапилляров, другая — развитием ХНВ. Многочисленным исследователям в различных областях (эпидемиологии, генетике, иммунологии) не удалось выявить факторы, ответственные за эти изменения и детерминирующие их развитие.

Современные методы мультимодальной диагностики позволяют выявить случаи сочетания ГА и ХНВ на одном глазу. В ряде случаев ГА возникает в первую очередь, в других случаях — сопровождается длительно существующую ХНВ. Результаты гистологических исследований также доказывают существование так называемого смешанного, или комбинированного, фенотипа поздней ВМД, предположительно означающего более позднюю стадию дегенеративного процесса в рамках AREDS 4. Поскольку нередки субклинический характер ХНВ и маскирование ГА другими признаками ВМД, их диагностика представляет определенные сложности, и эти изменения остаются нераспознанными. В качестве главного клинического критерия, свидетельствующего о высоком риске развития ХНВ при наличии ГА, выделено наличие ХНВ на парном глазу. Наибольшую ценность для диагностики комбинированного фенотипа представляет проведение ОКТ в сочетании со снимками на АФ и ОКТА. Комплексная оценка результатов этих исследований позволяет своевременно выявить ХНВ, принять решение об адекватной тактике лечения ИА, а также визуализировать ГА и прогнозировать функциональный результат в каждой конкретной ситуации. Необходимы дальнейшие исследования для изучения клинических, иммунологических, электрофизиологических, генетических и других характеристик комбинированной формы ГА + ХНВ и ее связи с отдельными подтипами поздней ВМД.

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): 106–16. doi: 10.1016/S2214-109X(13)70145-1
2. Klein R., Klein B.E., Linton K.L. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992; 99 (6): 933–43. doi: 10.1016/s0161-6420(92)31871-8
3. Lim L.S., Mitchell P., Seddon J.M., Holz F.G., Wong T.Y. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012; 379(9827): 1728–38. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60282-7
4. Klein R., Klein B.E., Knudtson M.D., et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007; 114 (2): 253–62. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.10.040
5. Holz F.G., Strauss E.C., Schmitz-Valckenberg S., van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014; 121 (5): 1079–91. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.023
6. Xu L., Blonska A.M., Pumariega N.M., et al. Reticular macular disease is associated with multilobular geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Retina*. 2013; 33 (9): 1850–62. doi: 10.1097 / IAE.0b013e31828991b2
7. Marsiglia M., Boddu S., Bearnelly S., et al. Association between geographic atrophy progression and reticular pseudodrusen in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2013; 54 (12): 7362–9. doi: 10.1167/iovs.12-11073
8. Veritti D., Sarao V., Lanzetta P. Neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2012; 227 (1): 11–20. doi: 10.1159/000337154
9. Mitchell P., Smith W., Attebo K., Wang J.J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995; 102 (10): 1450–60. doi: 10.1016/s0161-6420(95)30846-9
10. Kaszubski P., Ben Ami T., Saade C., Smith R.T. Geographic atrophy and choroidal neovascularization in the same eye: a review. *Ophthalmic Res*. 2016; 55 (4): 185–93. doi: 10.1159/000443209
11. Sarkis S.H. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br. J. Ophthalmol*. 1976; 60 (5): 324–41. doi: 10.1136/bjo.60.5.324
12. Lorenz E. Zimmerman lecture. *Ophthalmology*. 1993; 100 (10): 1519–35. doi: 10.1016/s0161-6420(93)31466-1
13. Chakravarthy U., Wong T.Y., Fletcher A., et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmology*. 2010; 10 (31). doi: 10.1186 / 1471-2415-10-31
14. Grob S., Luo J., Hughes G., et al. Genetic analysis of simultaneous geographic atrophy and choroidal neovascularization. *Eye (Lond)*. 2012; 26 (8): 1106–13. doi: 10.1038/eye.2012.107
15. Tomany S.C., Wang J.J., Van Leeuwen R., et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004; 111 (7): 1280–7. doi: 10.1016 / j.ophtha.2003.11.010
16. Pumariega N.M., Smith R.T., Sohrab M.A., Letien V., Souied E.H. A prospective study of reticular macular disease. *Ophthalmology*. 2011; 118 (8): 1619–25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.029

17. Complications of Age-related Macular Degeneration Prevention Trial Research Group. Risk factors for choroidal neovascularization and geographic atrophy in the complications of age-related macular degeneration prevention trial. *Ophthalmology*. 2008; 115 (9): 1474–9. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.03.008
18. Clemons T.E., Milton R.C., Klein R., et al. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the Age-Related Eye Disease Study (AREDS) AREDS report no. 19. *Ophthalmology*. 2005; 112 (4): 533–9. doi:10.1016/j.ophtha.2004.10.047
19. Klein R., Peto T., Bird A., Vannewkirk M.R. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 137 (3): 486–95. doi: 10.1016/j.ajo.2003.11.069
20. Francis P.J., George S., Schultz D.W., et al. The LOC387715 gene, smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. *Hum. Hered.* 2007; 63 (3–4): 212–8. doi: 10.1159/000100046
21. Xu L., Mrejen S., Jung J.J., et al. Geographic atrophy in patients receiving anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2015; 35 (2): 176–86. doi: 10.1097/IAE.0000000000000374
22. Saade C., Ganti B., Marmor M., Freund K.B., Smith R.T. Risk characteristics of the combined geographic atrophy and choroidal neovascularisation phenotype in age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98 (12): 1729–32. doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-305005
23. Sunness J.S., Gonzalez-Baron J., Bressler N.M., Hawkins B., Applegate C.A. The development of choroidal neovascularization in eyes with the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1999; 106 (5): 910–9. doi: 10.1016/S0161-6420(99)00509-6
24. Klein R., Meuer S.M., Knudtson M.D., Klein B.E. The epidemiology of progression of pure geographic atrophy: the Beaver Dam Eye Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2008; 146 (5): 692–9. doi:10.1016/j.ajo.2008.05.050
25. Ferrington D.A., Kappahn R.J., Leary M.M., et al. Increased retinal mtDNA damage in the CFH variant associated with age-related macular degeneration. *Exp. Eye Res.* 2016; 145: 269–77. doi: 10.1016/j.exer.2016.01.018
26. Эфендиева М.Х., Будзинская М.В., Кадышев В.В. и др. Молекулярно-генетические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (3): 121–7. [Efendieva M.H., Budzinskaya M.V., Kadyshchev V.V., et al. Molecular and genetic aspects of age-related macular degeneration and glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (3): 121–7 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135031121>
27. Muether P.S., Neuhauss I., Buhl C., et al. Intraocular growth factors and cytokines in patients with dry and neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013; 33 (9): 1809–14. doi:10.1097/IAE.0b013e318285cd9e
28. Нероев В.В., Слепова О.С., Рябина М.В., Карпетян Л.В. Изменение содержания VEGF в слезной жидкости и сыворотке крови у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации на фоне лечения препаратом Луцентис. *Российский офтальмологический журнал*. 2013; 6 (3): 62–5. [Neroev V.V., Slepova O.S., Rjabina M.V., Karapetjan L.V. The change of VEGF content in the tear fluid and blood serum of patients with the wet form of age macular degeneration treated by Lucentis. *Russian ophthalmological journal*. 2013; 6 (3): 62–5 (in Russian)].
29. Amaro M.H., Roller A.B. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with extensive pre-existing geographic atrophy. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2012; 75 (4): 273–6. doi: 10.1590/s0004-27492012000400011
30. Querques G., Massamba N., Coscas F., Forte R., Souied E.H. Choroidal neovascularisation complicating geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Br. J. Ophthalmol.* 2012; 96 (12): 1479–83. doi: 10.1159/000443209

Вклад авторов в работу: Н.В. Нероева — руководитель проекта, анализ и обработка полученных результатов, творческий вклад, написание статьи; В.В. Нероев — общее руководство проектом; М.В. Рябина — проведение инструментальных методов исследования, анализ и обработка полученных результатов, творческий вклад, написание статьи; А.Г. Кармокова — творческий вклад, анализ и обработка клинических данных, написание статьи; О.А. Лосанова — творческий вклад, обработка клинических данных.

Author's contribution: N.V. Neroeva — design and concept of the study, clinical examinations, data collection and interpretation; V.V. Neroev — design and concept of the study, final editing the article; M.V. Rjabina — clinical examinations, data collection and interpretation, writing the article; A.G. Karmokova — clinical data collection and processing, writing the article; O.A. Losanova — clinical data collection and processing.

Поступила: 22.11.2020. Переработана: 01.12.2020. Принята к печати: 03.12.2020
Originally received: 22.11.2020. Final revision: 01.12.2020. Accepted: 03.12.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Наталья Владимировна Нероева — канд. мед. наук, врач отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

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

Марина Владимировна Рябина — канд. мед. наук, старший научный сотрудник отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Асият Гисовна Кармокова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Оксана Арсеновна Лосанова — аспирант отдела патологии сетчатки и зрительного нерва¹

Для контактов: Асият Гисовна Кармокова, asyakarma17@gmail.com

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

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

Natalia V. Neroeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist, department of retinal and optic nerve pathology¹

Vladimir V. Neroev — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, director¹, head of eye diseases chair of the faculty of additional professional education²

Marina V. Ryabina — Cand. of Med. Sci., senior researcher, department of retinal and optic nerve pathology¹

Asiyat G. Karmokova — PhD, department of retinal and optic nerve pathology¹

Oksana A. Losanova — PhD, department of retinal and optic nerve pathology¹

Contact information: Asiyat G. Karmokova, asyakarma17@gmail.com

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-76-80>



Клинико-морфологический анализ случая астроцитарной гамартомы сетчатки и зрительного нерва

С.В. Саакян, И.П. Хорошилова-Маслова, А.Г. Амирян, Г.П. Захарова, А.Ю. Цыганков✉, О.Г. Пантелеева, М.Г. Жильцова

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

В статье представлено клинико-морфологическое описание случая пилоидной астроцитомы (астроцитарной гамартомы) сетчатки и зрительного нерва у девочки 11 лет. Приведены клинические и инструментальные характеристики опухоли по данным ультразвукового исследования и магнитно-резонансной томографии. Представлено подробное цитологическое и патоморфологическое описание опухоли. Данная опухоль, несмотря на редкие случаи наблюдения, представляет угрозу для органа зрения, что требует ликвидационного хирургического вмешательства.

Ключевые слова: внутриглазная опухоль; цитология; патоморфология; пилоцитарная астроцитома; астроцитарная гамартома

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Саакян С.В., Хорошилова-Маслова И.П., Амирян А.Г., Захарова Г.П., Цыганков А.Ю., Пантелеева О.Г., Жильцова М.Г. Клинико-морфологический анализ случая астроцитарной гамартомы сетчатки и зрительного нерва. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 76-80. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-76-80>

A clinical and morphological analysis of a retinal and optic nerve astrocytic hamartoma case

Svetlana V. Saakyan, Inna P. Khoroshilova-Maslova, Anush G. Amiryany, Galina P. Zakharova, Alexander Yu. Tsygankov✉, Olga G. Panteleeva, Marina G. Zhiltsova

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, 14/19, Sadovaya-Chernogryazskaya St., 105062, Moscow, Russia
alextsygankov1986@yandex.ru

A clinical and morphological description of a case of pilocytic astrocytoma (astrocytic hamartoma) of the retina and optic nerve in an 11-year old girl is presented. The clinical and instrumental characteristics of the tumor are determined by ultrasound and MRI tests. Detailed cytological and pathomorphological description of the tumor, which is rarely observed, is given. The tumor poses a threat to the eye and requires that the eyeball be removed.

Keywords: intraocular tumor; cytology; pathomorphology; pilocytic astrocytoma; astrocytic hamartoma

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

For citation: Saakyan S.V., Khoroshilova-Maslova I.P., Amiryany A.G., Zakharova G.P., Tsygankov A.Yu., Panteleeva O.G., Zhiltsova M.G. A clinical and morphological analysis of a retinal and optic nerve astrocytic hamartoma case. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 76-80 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-76-80>

Астроцитарные гамартомы — редкие доброкачественные опухоли, которые могут быть локализованы в любом отделе сетчатки, включая диск зрительного нерва, макулярную зону и крайнюю периферию [1–3]. Клинически опухоль представлена в виде беспигментного узла с пятнистой кальцификацией и собственной сосудистой сетью [4, 5]. Показано, что мультифокальные и билатеральные астроцитарные гамартомы чаще всего ассоциированы с наличием у пациента туберозного склероза [5–7] и нейрофиброматоза [8, 9]. Отмечены случаи роста образования у пациентов с пигментным ретинитом [10, 11] и дольчатой атрофией сетчатки (гирате) [12, 13]. Солитарные астроцитарные гамартомы могут быть у фенотипически здоровых лиц, не имеющих стигм, характерных для генетической патологии. При этом не менее 29 % гистологически подтвержденных астроцитарных гамартом сетчатки не ассоциированы с факоматозами [14]. Случаи сочетанного поражения сетчатки и зрительного нерва крайне редки [15].

ЦЕЛЬ работы — клиничко-морфологическое описание случая астроцитарной гамартомы сетчатки и зрительного нерва у ребенка 11 лет.

Клинический случай. Пациентка К., 11 лет, обратилась в детское консультативно-поликлиническое отделение, далее была госпитализирована в стационар отдела офтальмоонкологии и радиологии НМИЦ ГБ им. Гельмгольца в январе 2017 г. с жалобами на боль в правом глазу, его покраснение, значительное снижение зрения. Первые жалобы отмечены за месяц до обращения в НМИЦ ГБ, пациентка была осмотрена по месту жительства. После выполнения ультразвукового исследования (УЗИ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) глаза выявлено внутриглазное новообразование, за два дня до обращения отмечено ухудшение состояния (усиление болей в глазу). Наследственность и аллергологический анамнез не были отягощены, соматическая патология не выявлена.

При поступлении в стационар острота зрения на OD составила 0,2–0,3 н/к, на OS 1,0. Внутриглазное давление при измерении по Маклакову OD = 60 мм рт. ст., OS = 25 мм рт. ст. При осмотре: на OD отмечен легкий отек век, глазная щель сужена за счет отека. Определялась выраженная смешанная инъекция конъюнктивы, умеренный отек и легкая эпителиопатия роговицы. Передняя камера чуть мельче средней глубины, влага прозрачная. Зрачок неправильной формы, реакция на свет ослаблена, на 2 ч — задняя синехия, радужка слегка отечная. Хрусталик прозрачен, выраженная деструкция стекловидного тела. В нижневнутреннем квадранте глазного дна с распространением на область диска зрительного нерва (ДЗН) (не офтальмоскопировался) отмечено сильно проминирующее новообразование округлой формы, бело-желтого цвета, с ровной гладкой поверхностью, на поверхности образования просматривались собственные сосуды, претуморальная отслойка сетчатки. OS — патологии не выявлено.

Согласно данным ультразвукового дуплексного сканирования, у пациентки на глазном дне у заднего полюса в области ДЗН определяется проминирующее образование с уровнем проминенции 10,1 мм, диаметром основания 11,8 мм (рис. 1). Образование имеет неоднородную структуру, в строении просматривается полостное включение. В режиме цветового доплеровского картирования регистрируются единичные крупные сосуды. Данных за экстраокулярный рост нет, определяется претуморальная отслойка сетчатки.

По данным МРТ (рис. 2) в центральном отделе OD, прикрывая ДЗН, наблюдается грибовидное мягкотканное новообразование толщиной около 12 мм. Нельзя исключить злокачественное меланоцитарное новообразование.

В связи с большими размерами опухоли, ее распространением на ДЗН, вторичной болящей глаукомой, не компенсирующейся на максимальном медикаментозном режиме (латанопрост и тимолол), невозможностью исключения злокачественного характера новообразования органосохранное лечение не представлялось возможным, и ребенку проведена энуклеация с последующим морфологическим исследованием. Операция проведена по стандартной методике. Послеоперационный период протекал без осложнений.

При осмотре в отделении патологической анатомии выявлено следующее. Глазное яблоко обычной величины и формы, роговица тусклая, передняя камера мелкая, зрачок круглый, выражена инъекция эписклеральных сосудов, зрительный нерв около 7 мм. При разрезе глазного яблока вытекла прозрачная жидкость. В полости глаза определялось образование округлой формы, светло-желтого цвета, размером 11 × 8 мм с фрагментами тонкой прозрачной капсулы на поверхности (рис. 3). Сетчатка прилежала на значительном протяжении, но не дифференцировалась. В заднем отделе под опухолевым узлом отмечено утолщение сетчатки. Извлечен прозрачный хрусталик. Выделена центральная и две боковые колодки. В традиционную гистологическую обработку взята центральная колодка и кусочек новообразования из боковой колодки.

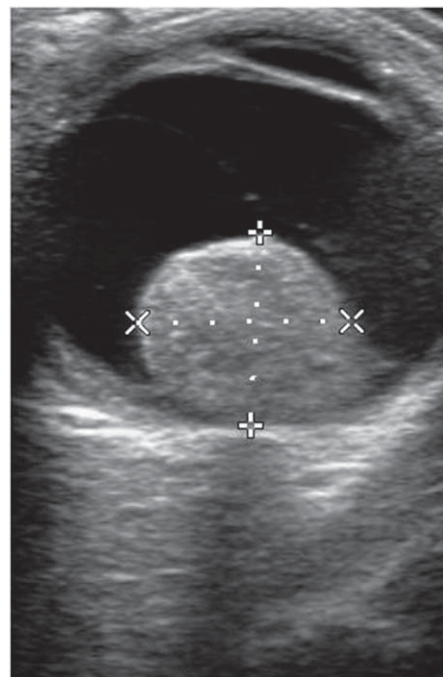


Рис. 1. Эхография внутриглазного новообразования

Fig. 1. Echography of intraocular tumor

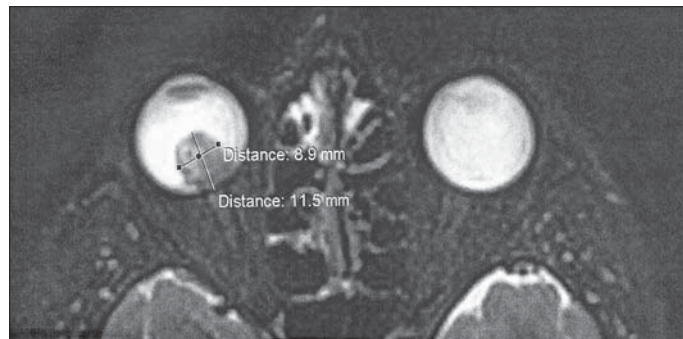


Рис. 2. МРТ орбит больной астроцитарной гамартомой сетчатки и зрительного нерва

Fig. 2. MRI of the orbits of a patient with astrocytic hamartoma of the retina and optic nerve



Рис. 3. Внешний вид опухоли после вскрытия глазного яблока
Fig. 3. The appearance of the tumor after autopsy of the eyeball

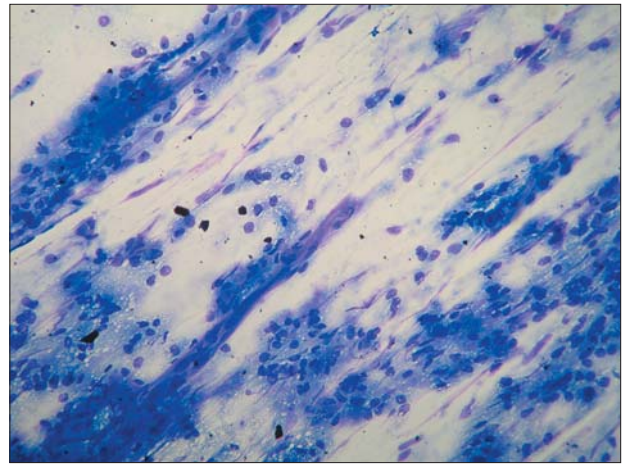


Рис. 4. Цитограмма, общий вид. Окраска по Паппенгейму, ×20
Fig. 4. Cytogram, general view. Pappenheim staining, ×20

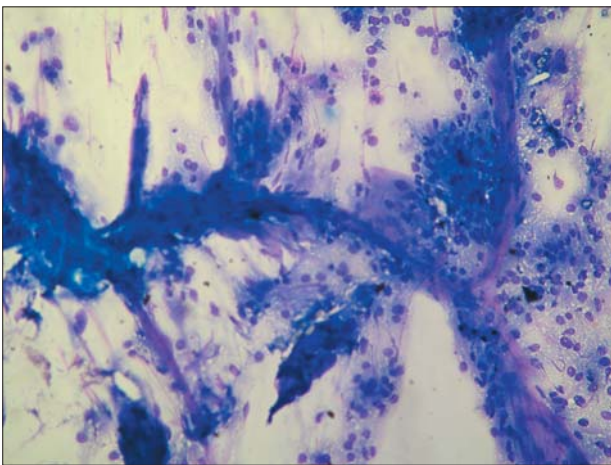


Рис. 5. Цитограмма, визуализация сосудов. Окраска по Паппенгейму, ×20
Fig. 5. Cytogram, vascular imaging. Pappenheim staining, ×20

Проведено цитологическое исследование (отпечаток с поверхности разрезанного на три колодки энуклеированного глаза). В цитограмме определено обилие полиморфных клеток нейроглиальной дифференцировки с преобладанием клеток среднего и крупного размера неправильной округлой формы с выраженным явлением вакуолизации ядер и цитоплазмы. Клеточные элементы формировали потоки, местами — скопления, напоминающие концентрические завитки, погруженные во внеклеточный матрикс (рис. 4). Отдельные клетки имели вытянутую форму с длинными отростками цитоплазмы, что указывало на нейроглиальное происхождение опухоли. Отмечено значительное количество клеток с цитологическими признаками малигнизации (изменения хроматина в виде борозд, гиперхромия, вакуолизация). Просматривались фрагменты сосудов (рис. 5). Судя по цитологическому препарату, большинство данных свидетельствуют об опухоли нейроглиальной природы (шваннома, астроцитомы) с ангиоматозным компонентом.

Проведено гистологическое исследование микропрепарата опухоли. На рисунке 6 представлен зрительный нерв, в строме которого и эксцентрично определяли опухолевые узлы, при этом опухолевая ткань прорастала в полость глаза, до линии отсечения. В центральном отделе сохранялись структуры зрительного нерва, окруженные по периферии опухолевой тканью типа пилоидной астроцитомы.

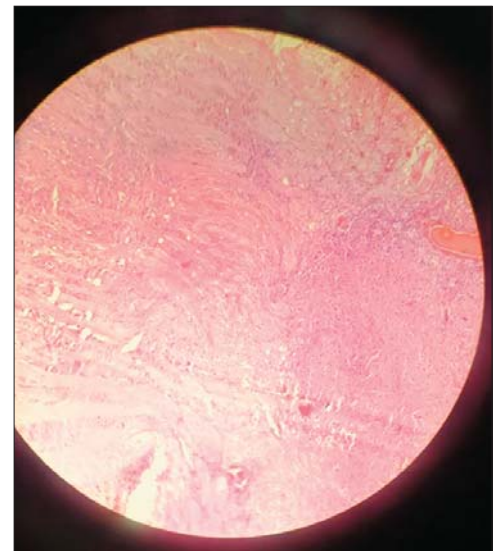


Рис. 6. Опухолевая ткань в зрительном нерве, формирующая опухолевый узел в полости глаза. Окраска — гематоксилин-эозин, ×100
Fig. 6. Tumor tissue in the optic nerve forming a tumor node in the eye cavity. Hematoxylin-eosin staining, ×100

Клетки опухолевой ткани состояли из переплетающихся пучков биполярных клеток с длинными отростками («пряди волос») (рис. 7, А). В строении опухолевой ткани, кроме участков типичной астроцитомы, выявлялись дистрофические волокна Розенталя (рис. 7, Б). В образцовании выявлены очаги роста клеток с формированием палисадных структур (рис. 8). В ткани опухоли обнаружены также микрокальцификаты, преимущественно округлой формы (рис. 9), и очаги некроза (рис. 10, А, Б). Гистологическое исследование выявило гамартому сетчатки заднего отдела и зрительного нерва по типу пилоидной астроцитомы.

Иммуногистохимическое исследование выявило выраженную экспрессию S100 и CD34 в очагах пролиферирующих сосудов (рис. 11). Определена отрицательная экспрессия нейрофиламентов, Ki-67 неравномерен, повышен в реактивных зонах вокруг некротических изменений и в зонах пролиферации сосудов.

Гистопрепараты были также консультированы в НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России канд. мед. наук Л.В. Шишкиной. Заключение: астроцитарная гамартома WHO grade I сетчатки и зрительного нерва.

В настоящее время, спустя 3 года после энуклеации, девочка находится на диспансерном наблюдении, данных за рецидив опухоли в орбите не выявлено.

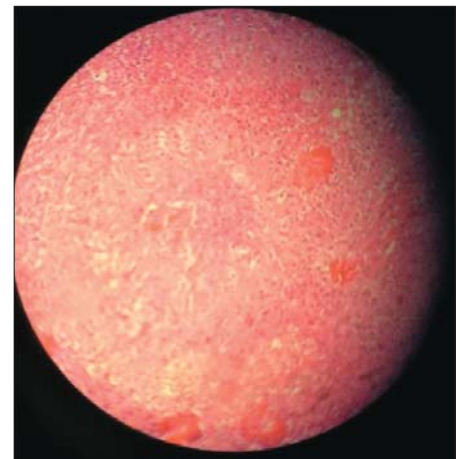
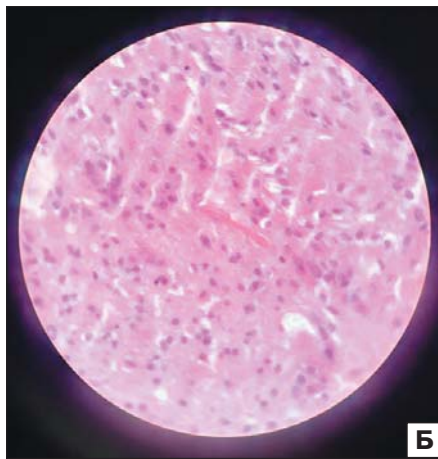
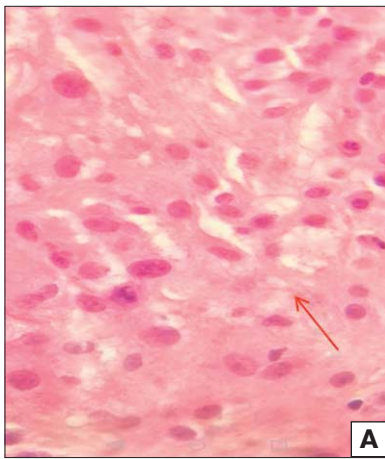


Рис. 7. Гистологическое исследование клеток опухолевой ткани. А — волосоподобные структуры (отмечены стрелкой). Окраска — гематоксилин-эозин, $\times 630$. Б — волокна Розенталя. Окраска — гематоксилин-эозин, $\times 200$

Fig. 7. Histological study of tumor tissue cells. А — hair-like structures (marked by arrow). Hematoxylin-eosin staining, $\times 630$. Б — Rosenthal Fibers. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$

Рис. 8. Палисадные структуры. Окраска — гематоксилин-эозин, $\times 200$

Fig. 8. Palisade structures. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$

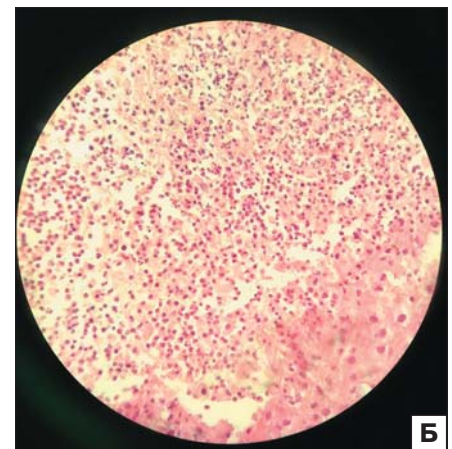
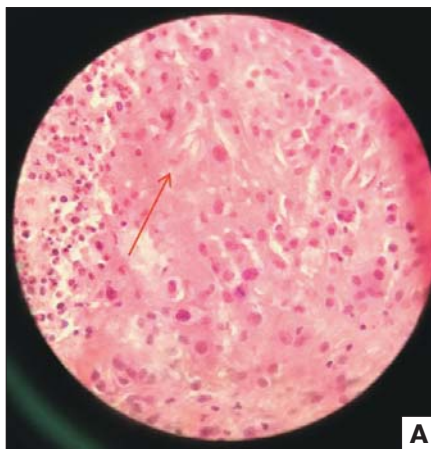
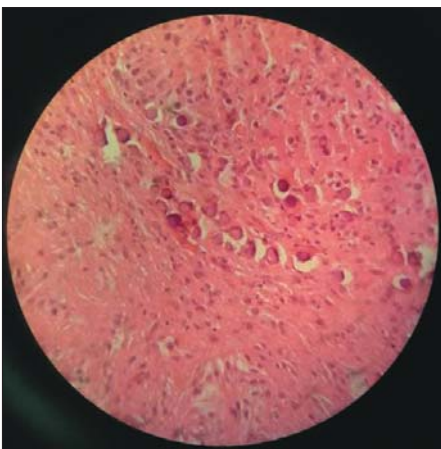


Рис. 9. Микрокальцификаты. Окраска — гематоксилин-эозин, $\times 200$

Fig. 9. Microcalcifications. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$

Рис. 10. Очаги некроза в ткани опухоли. А — зона некроза обозначена стрелкой. Окраска — гематоксилин-эозин, $\times 200$. Б — скопления полиморфноядерных лейкоцитов в очагах некроза. Окраска — гематоксилин-эозин, $\times 100$

Fig. 10. The areas of necrosis in the tumor tissue. А: areas of necrosis are indicated by an arrow. Hematoxylin-eosin staining, $\times 200$. Б: foci of necrosis with accumulations of polymorphonuclear leukocytes. Hematoxylin-eosin staining, $\times 100$

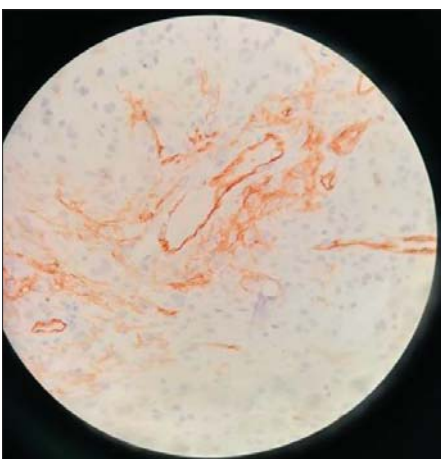


Рис. 11. Иммуногистохимическое исследование (выраженная экспрессия S100 и CD34) в фокусах пролиферирующих сосудов

Fig. 11. Immunohistochemical study (expression of S100 and CD34)

Астроцитарные гамартомы сетчатки и зрительного нерва относятся к редким находкам в клинической практике врача-офтальмолога. Наиболее часто данные образования ассоциированы с системным наследственным поражением, включая туберозный склероз и нейрофиброматоз [5–9]. В нашей работе у пациентки не выявлено клинико-anamnestических признаков наследственной патологии. В литературе имеются единичные описания сочетанной патологии сетчатки и зрительного нерва [15]. Вместе с тем в связи с относительной редкостью патологии и схожестью клинических симптомов с другими внутриглазными опухолями, развивающимися у детей раннего и препубертатного возраста, включая шванному и медуллоэпителиому [16, 17], данную опухоль необходимо принимать во внимание и учитывать в дифференциальной диагностике с ретинобластомой и увеальной меланомой [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В статье представлено клиничко-морфологическое описание случая выявленной пилоидной астроцитомы (астроцитарной гамартомы), локализуемой в сетчатке с распространением в зрительный нерв, у девочки 11 лет, которая привела к развитию осложнений, обусловивших необходимость удаления глазного яблока. Данная опухоль представляет угрозу не только снижения функций глаза, но и его потери из-за развития осложнений и требует хирургического вмешательства.

Литература/References

1. Бровкаина А.Ф., Хиониди Я.Н., Федотова О.Ф. Астроцитарная гамартома сетчатки. Российская педиатрическая офтальмология. 2008; 2: 19–20. [Brovkina A.F., Khionidi Ya.N., Fedotova O.F. Astrocytic retinal hamartoma. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2008; 2: 19–20 (in Russian)].
2. Мякошина Е.Б. Астроцитарная гамартома сетчатки: два клинических случая, визуализация с помощью спектральной оптической когерентной томографии. Российская педиатрическая офтальмология. 2013; 1: 23–7. [Myakoshina E.B. Retinal astrocytic hamartoma: two clinical cases, visualization with the help spectral optical coherent tomography. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2013; 1: 23–7 (in Russian)].
3. Shields C.L., Say E.A.T., Fuller T., et al. Retinal astrocytic hamartoma arises in nerve fiber layer and shows “moth-eaten” optically empty spaces on optical coherence tomography. Ophthalmology. 2016; 123 (8): 1809–16. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.04.011
4. Herwig M., Laqua H. Klinisches Bild und Verlaufsbeobachtungen beim astrozytaren Hamartom der Netzhaut und der Papille. Klin. Mbl. Auhenheilk. 1984; 84: 115–20.
5. Ольшанская А.С., Шнайдер Н.А., Дмитриенко Д.В. и др. Дифференциальная диагностика ретиальной астроцитарной гамартомы с другими новообразованиями сетчатки: клинический случай. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (5): 93–9. [Olshanskaya A.S., Shnyder N.A., Dmitrienko D.V., et al. Differentiation of retinal astrocytic hamartoma from other retinal neoplasms: a case report. Sibirskij onkologicheskij zhurnal. 2017; 16 (5): 93–9 (in Russian)]. doi: 10.21294/1814-4861-2017-16-5-93-99
6. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А., Атласова Л.К. и др. Астроцитарная гамартома сетчатки при туберозном склерозе. Офтальмологические ведомости. 2017; 10 (1): 97–101. [Astakhov Yu.S., Nechiporenko P.A., Atlasova L.K., et al. Retinal astrocytic hamartoma in tuberous sclerosis. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2017; 10 (1): 97–101 (in Russian)]. doi: 10.17816/OV10197-101
7. Wang C., Brucker A.J. Vitreous hemorrhage secondary to juxtapapillary vascular hamartoma of the retina. Retina. 1984; 4: 44–7. doi: 10.1097/00006982-198400410-00007
8. Trincao R., Cunha-Vaz J.G., Pires J.V. Astrocytic hamartoma of the optic disc in localized ocular neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). Ophthalmologica. 1973; 167: 465–9. doi: 10.1159/000306998
9. Sachdeva R., Rothner D.A., Traboulsi E.I., Hayden B.C., Rychwalski P.J. Astrocytic hamartoma of the optic disc and multiple cafe-au-lait macules in a child with neurofibromatosis type 2. Ophthalmic Genetics. 2010; 31 (4): 209–14. doi: 10.3109/13816810.2010.512356
10. Bec P., Mathis A., Adam P., Maillard P., Alberge Y. Retinitis pigmentosa with astrocytic hamartomas of the optic disc. Ophthalmologica. 1984; 189: 135–8. doi: 10.1159/000309399
11. Loukianou E., Kisma N., Pal B. Evolution of an astrocytic hamartoma of the optic nerve head in a patient with retinitis pigmentosa – photographic documentation over 2 years of follow-up. Case Rep. Ophthalmol. 2011; 2: 45–9. doi: 10.1159/000324037
12. Kiratli H., Turkcouglu P., Bilgic S. Gyrate atrophy associated with astrocytic hamartoma of the optic disc. Retina. 2004; 24 (6): 976–7. doi: 10.1097/00006982-200412000-00025
13. Sebrow D.B., Jung J.J., Dagi Glass L.R., Horowitz J., Chang S. Long-term follow-up of astrocytic hamartoma of the optic disc associated with gyrate atrophy. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina. 2015; 46 (3): 387–90. doi: 10.3928/23258160-20150323-17
14. Ulbright T.M., Fulling K.H., Helveston E.M. Astrocytic tumors of the retina. Differentiation of sporadic tumors from phakomatosis-associated tumors. Arch. Pathol. Lab. Med. 1984; 108 (2): 160–3.
15. Saxena S., Meyer C.H. Peripapillary astrocytic hamartomas evolve from the optic nerve. BMJ Case Rep. 2015; pii: bcr2014207275. doi:10.1136/bcr-2014-207275
16. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. и др. Внутриглазная шваннома: клиничко-патоморфологический анализ случая. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (2): 54–8. [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Intraocular schwannoma case report: clinical and pathomorphological analysis. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130(2): 54–8 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma2016132664-69
17. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Иванова О.А. и др. Злокачественная медуллоэпителиома, имитирующая ретинобластому: клиничко-гистологический анализ случая и опыт получения клеточной культуры. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (6): 64–9. [Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Ivanova O.A., et al. Malignant medulloepithelioma mimicking retinoblastoma - clinical and morphological case analysis and cell culture experience. Vestnik oftal'mologii. 2016; 132 (6): 64–9 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma2016132664-69
18. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. Увеальная меланома у детей и подростков: анализ собственных наблюдений у 21 больного. Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 3: 33–6. [Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu. Uveal melanoma in children and adolescents: the analysis of the original observations of 21 patients. Rossijskaya pediatricheskaya oftal'mologiya. 2015; 3: 33–6 (in Russian)].

Вклад авторов в работу: С.В. Саакян — научное редактирование; И.П. Хорошилова-Маслова — научное редактирование, описание гистологических препаратов; А.Г. Амирян — набор материала, написание текста; Г.П. Захарова — написание текста, описание гистологических препаратов; А.Ю. Цыганков — набор материала, написание текста, техническое редактирование; О.Г. Пантелеева — набор материала; М.Г. Жильцова — написание текста, описание цитологических препаратов.

Author's contribution: S.V. Saakyan — article editing; I.P. Khoroshilova-Maslova — article editing, interpreting of histological sections; A.G. Amiryany — data collection, writing the article; G.P. Zakharova — writing the article, interpreting of histological sections; A.Yu. Tsygankov — data collection, writing the article, technical editing; O.G. Panteleeva — data collection; M.G. Zhil'tsova — writing the article, interpreting of cytological preparations.

Поступила: 25.03.2020. Переработана: 06.04.2020. Принята к печати: 06.04.2020
Originally received: 25.03.2020. Final revision: 06.04.2020. Accepted: 06.04.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

Светлана Владимировна Саакян — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Инна Петровна Хорошилова-Маслова — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела патологической анатомии и гистологии

Анush Гамлетовна Амирян — д-р мед. наук, главный научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Галина Петровна Захарова — канд. мед. наук, зав. патолого-анатомическим отделением, врач отдела патологической анатомии и гистологии

Александр Юрьевич Цыганков — канд. мед. наук, младший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Ольга Геннадьевна Пантелеева — д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела офтальмологии и радиологии

Марина Георгиевна Жильцова — канд. биол. наук, старший научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии

Для контактов: Александр Юрьевич Цыганков,
alextsygankov1986@yandex.ru

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

Svetlana V. Saakyan — Dr. of Med. Sci., professor, head of ocular oncology and radiology department

Inna P. Khoroshilova-Maslova — Dr. of Med. Sci., professor, head of the department of pathologic anatomy and histology

Anush G. Amiryany — Dr. of Med. Sci., principal researcher, ocular oncology and radiology department

Galina P. Zakharova — Cand. of Med. Sci., pathologist, department of pathologic anatomy and histology

Alexander Yu. Tsygankov — Cand. of Med. Sci., junior researcher, ocular oncology and radiology department

Olga G. Panteleeva — Dr. of Med. Sci., senior researcher, ocular oncology and radiology department

Marina G. Zhil'tsova — Cand. of Biol. Sci., senior researcher, ocular oncology and radiology department

Contact information: Alexander Yu. Tsygankov,
alextsygankov1986@yandex.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-81-84>



Применение оптической когерентной томографии у пациентов с соматотропинпродуцирующей аденомой гипофиза

Н.А. Гаврилова, Н.С. Гаджиева, А.В. Кузьмина✉

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127486, Россия

Оптическая когерентная томография (ОКТ) нашла широкое применение в офтальмологической практике. В обзоре представлены результаты ОКТ у пациентов с соматотропинпродуцирующей аденомой гипофиза — соматотропиномой, гормонально-активной опухолью аденогипофиза. Данная опухоль секретирует избыточное количество соматотропного гормона (СТГ), стимулирующего секрецию инсулиноподобного фактора роста I типа. Механизм действия СТГ (проангиогенное действие, стимуляция пролиферации и миграции эндотелиальных клеток, развитие эндотелиальной дисфункции и отека сетчатки) обуславливает безусловный интерес к изучению результатов обследования пациентов с соматотропиномами с помощью современных методов диагностики, таких как ОКТ.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография, соматотропинома, диагностика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Гаврилова Н.А., Гаджиева Н.С., Кузьмина А.В. Применение оптической когерентной томографии у пациентов с соматотропинпродуцирующей аденомой гипофиза. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 81-4. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-81-84>

Optical coherence tomography in patients with somatotropin-producing pituitary adenoma

Natalia A. Gavrilova, Nuria S. Gadzhieva, Anastasiya V. Kuz'mina✉

A.I. Evdokimov Moscow State Medical University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
vi_ola92@mail.ru

Optical coherence tomography (OCT) is widely used in ophthalmological practice. The review presents the results of OCT in patients with somatotropin-producing pituitary adenoma, or somatotropinoma, which is a hormone-active tumor of the adenohypophysis, characterized by excessive production of somatotropic hormone (STH). It stimulates the secretion of type I insulin-like growth factor (IGF-I). The mechanisms of STH action (pro-angiogenic action, stimulation endothelial cell proliferation and migration, development of endothelial dysfunction and retinal edema) requires much attention to the results of examination of patients with somatotropinomas using modern diagnostic methods, such as OCT.

Keywords: optical coherence tomography; somatotropinoma; diagnostics

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: Gavrilova N.A., Gadzhieva N.S., Kuz'mina A.V. Optical coherence tomography in patients with somatotropin-producing pituitary adenoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 81-4 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-81-84>

Соматотропинома — гормонально-активная опухоль аденогипофиза (развивается из клеток передней доли гипофиза — соматотрофов), секретирующая избыточное количество соматотропного гормона (СТГ) — соматотропина [1]. Соматотропиномы составляют 13–20 % секретирующих аденом гипофиза, чаще встречаются у мужчин [2–4].

Гены, ответственные за продукцию СТГ, располагаются на 17-й хромосоме и включают 5 различных вариантов: один гипофизарный СТГ (СТГ-N, или СТГ-1) и 4 плацентарных (СТГ-V, или СТГ-2). Первоначальная экспрессия СТГ, синтез и упаковка в секреторные гранулы происходят в соматотрофных клетках передней доли гипофиза. Транскрипция гена СТГ регулируется такими факторами, как Pit-1 (специфический гипофизарный транскрипционный фактор — 1), Sp-1 (специфический белок — 1), белок-активатор-2, нуклеарный фактор — 1 и др. Секреция СТГ происходит в пульсовом режиме, что обусловлено влиянием соматотропин-рилизинг-гормона (СРГ) и соматостатина, обладающих соответственно стимулирующим и тормозящим действием. Основной мишенью СТГ является печеночная ткань. После связывания с рецептором СТГ стимулирует в клетках печени продукцию и секрецию инсулиноподобного фактора роста I типа (ИФР-I) [5].

Гиперсекреция СТГ оказывает на организм как прямое, так и опосредованное воздействие путем регуляции секреции инсулиноподобных факторов роста, в частности ИФР-I [1, 6–8]. При избыточной секреции СТГ и ИФР-I развивается эндотелиальная дисфункция [9]. В исследованиях *in vitro* выявлено, что СТГ обладает проангиогенными свойствами, стимулирует пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток с формированием хорошо структурированных капиллярноподобных трубок [10–12].

G. King и соавт. [13] выявили наличие рецепторов к ИФР-I и ИФР-II на эндотелиальных клетках сосудов сетчатки и установили, что при увеличении концентрации ИФР-I активируется процесс их пролиферации. Рецепторы к ИФР-I и ИФР-II обнаружены не только на эндотелиальных клетках, но и на клетках нейросенсорной сетчатки и пигментного эпителия [14]. При стимуляции рецептора к ИФР-I, во-первых, активируются внутриклеточные MAP-киназный (mitogen-activated protein kinase, MAP) и фосфоинозитид-3-киназный (phosphoinositide-3-kinases, PI3K) сигнальные пути, контролирующие транскрипцию генов, процессы клеточной пролиферации, миграции и апоптоза, и, во-вторых, повышается синтез HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1- α) [15–17]. HIF-1 α в свою очередь индуцирует транскрипцию сосудистого фактора роста (VEGF), плацентарного фактора роста (PDGF) и эритропоэтина (EPO), активно участвующих в пролиферации эндотелиальных клеток [16, 18].

R. Punglia и соавт. [19] выявили, что при добавлении ИФР-I в культуру клеток пигментного эпителия сетчатки (RPE) увеличивается уровень VEGF за счет повышения экспрессии гена VEGF и активируется процесс пролиферации эндотелиальных клеток. На этом основании авторы предположили, что повышенный уровень содержания ИФР-I может стимулировать процесс неоваскуляризации сетчатки. C. Spraul и соавт. [20] также установили, что ИФР-I и ИФР-II влияют на процесс миграции и пролиферации клеток RPE.

В работе L. Fuchtbauer и соавт. [21] показано, что у пациентов с соматотропиномой гипофиза количество точек ветвления сосудов сетчатки больше 34,3 (30,0–39,0), чем в группе контроля — 27,0 (24,0–29,0) ($p < 0,001$). По мнению авторов, это может быть связано с проангиогенным эффектом СТГ/ИФР-I.

Согласно многочисленным исследованиям, в стекловидном теле глаз пациентов с пролиферативной диабетической ретинопатией повышается уровень ИФР-I, ИФР-II и белков, связывающих инсулиноподобные факторы роста [22–24]. В 2002 г. G. Van Setten и соавт. [25] выявили, что у пациента с сахарным диабетом и соматотропиномой гипофиза уровень ИФР-I значительно повышен в сыворотке, субретинальной жидкости и влаге передней камеры.

R. Danis, D. Bingaman [26] показали в эксперименте, что после интравитреального введения 600 мкг человеческого рекомбинантного ИФР-I у животных развивается выраженная микроангиопатия сетчатки. При подкожном введении ИФР-I у здоровых людей развивается отек сетчатки вследствие повышенной сосудистой проницаемости [27].

Кроме того, в соматотропиномах экспрессируются эндотелины (ЭТ) — ЭТ-1 и ЭТ-3, регуляторы функционального состояния эндотелия [28]. ЭТ-1 — мощный вазоконстриктор, его действие в 10 раз эффективнее ангиотензина II и в 100 раз — норадреналина [29]. В эксперименте показано, что при введении ЭТ-1 интравитреально и в периневральное пространство нарушается кровоснабжение головки зрительного нерва за счет выраженной вазоконстрикции [30–32] и снижается плотность аксонов зрительного нерва [33].

Таким образом, соматотропинома — гормонально-активная опухоль аденогипофиза, секретирующая избыточное количество СТГ, стимулирующая секрецию ИФР-I. СТГ и ИФР-I обладают проангиогенными свойствами, стимулируют пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, в условиях их избыточной секреции развиваются эндотелиальная дисфункция и отек сетчатки. На состояние микроциркуляторного русла могут оказывать влияние экспрессируемые в соматотропиномах эндотелины.

В связи с имеющимися представлениями о данной патологии безусловный интерес представляют результаты обследования пациентов с соматотропиномами с использованием оптической когерентной томографии (ОКТ).

A. Ciresi и соавт. [34] провели исследование толщины слоя нервных волокон сетчатки (retinal nerve fiber layer, RNFL) с использованием Stratus ОКТ у 28 пациентов с соматотропиномой гипофиза и изменений не обнаружили. S. Polat и соавт. [35] при обследовании 30 пациентов с соматотропиномой гипофиза с использованием Spectral Domain-ОКТ (Optovue, Inc., CA, США) также не выявили статистически значимой разницы между показателями средней толщины сетчатки (правая, левая половины сетчатки, фовеолярная область) в группе пациентов и в контрольной группе ($p = 0,977$, $p = 0,738$ и $p = 0,811$ соответственно).

G. Pekel и соавт. [36] провели обследование 30 пациентов с соматотропиномой гипофиза (27 человек с макроаденомой, 3 человека с микроаденомой) с использованием спектральной ОКТ (Spectralis, Heidelberg Engineering, Germany), измеряли среднюю толщину RNFL, толщину сетчатки в фовеолярной области и субфовеолярную толщину хориоидеи. Изменений RNFL авторы не выявили. Толщина сетчатки в фовеолярной области у пациентов с соматотропиномой гипофиза была выше ($233,2 \pm 22,4$ мкм), чем в контроле ($222,8 \pm 13,9$ мкм) ($p = 0,003$); субфовеолярная толщина хориоидеи также выше у пациентов ($374,4 \pm 98,1$ мкм), чем в контрольной группе ($308,6 \pm 77,3$ мкм) ($p < 0,001$). Полученные результаты, по мнению авторов, могут быть связаны с ИФР-I и повышенной сосудистой проницаемостью.

X. Zhang и соавт. [37] обследовали 27 пациентов с соматотропиномой гипофиза без признаков хиазмальной компрессии: отмечено значительное увеличение толщины сетчатки в области фовеа ($p = 0,003$) и толщины слоя Галле-

ра хориоидеи по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$). Выявлена корреляционная зависимость между толщиной хориоидеи, длительностью заболевания ($p = 0,01$) и уровнем ИФР-I в сыворотке крови ($p = 0,03$). S. Yazgan и соавт. [38] также выявили, что в группе пациентов с соматотропиновой гипофиза среднее значение толщины хориоидеи в макулярной и перипапиллярной областях во всех точках измерения больше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Показатели толщины RNFL, за исключением височного сегмента, в нижнем и верхнем секторах были также достоверно выше у пациентов с соматотропиновой гипофиза.

В то же время в исследовании E. Sen и соавт. [39] получены другие данные. Авторы провели обследование 35 пациентов с соматотропиновой гипофиза (микроаденома в 80 % случаев) с использованием HRT III, Heidelberg Engineering (Heidelberg, Germany): средняя толщина RNFL ($0,25 \pm 0,05$ и $0,31 \pm 0,09$ мм, $p = 0,01$) и площадь поперечного сечения RNFL у них оказались меньше, чем в контрольной группе ($1,26 \pm 0,30$ и $1,51 \pm 0,43$ мм², $p = 0,01$).

G. Sennato и соавт. [40] использовали спектральную ОКТ (SD-OCT, RCTue-100 OCT, Optovue Inc.) для определения толщины RNFL в перипапиллярной области и толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки (GCC) у пациентов с макроаденомами гипофиза без хиазмальной компрессии (по данным МРТ). Несмотря на отсутствие компрессии, истончение RNFL и GCC обнаружено в 57,7 % случаев. Причем у пациентов с несекретирующими опухолями и опухолями, секретирующими гормон роста (соматотропиномы), средние значения толщины RNFL и GCC были ниже, чем у пациентов с опухолями, секретирующими пролактин и аденокортикотропный гормон. Истончение GCC, по мнению исследователей, может быть связано с действием vasoактивного пептида ЭТ-1.

Обследование пациентов с соматотропиновой гипофиза с использованием SD-OCT выявило значительное снижение показателя средней толщины RNFL в нижнем квадранте у пациентов с макроаденомой по сравнению с показателями в группе пациентов с микроаденомой и в контрольной группе ($p = 0,032$ и $p = 0,046$). Уровни СТГ и ИФР-I достоверно не коррелировали с толщиной RNFL [41].

M. Şahin и соавт. [42] обследовали 18 пациентов (33 глаза) с соматотропиновой гипофиза при помощи SD-OCT. Общая средняя толщина RNFL в перипапиллярной области у пациентов была меньше, чем в группе контроля ($p = 0,01$), более выраженное снижение толщины RNFL выявлено в верхневисочных и нижневисочных квадрантах. Толщина GCC сетчатки, включая внутренний плексиформный слой (GC IPL), во всех квадрантах внутреннего и внешнего колец по сетке ETDRS, за исключением центрального и нижневисочного квадрантов, у пациентов была меньше, чем в контроле ($p < 0,05$). Выявлена корреляционная зависимость между показателями толщины GC IPL в нижних квадрантах внутреннего и наружного колец по сетке ETDRS и показателем компьютерной периметрии MD (mean deviation).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по данным ОКТ, у пациентов с соматотропиновой гипофиза в одних исследованиях не выявлено изменений; в других выявлено увеличение средней толщины сетчатки в фовеолярной области и толщины хориоидеи в макулярной и перипапиллярной областях, между показателями толщины хориоидеи и уровнем ИФР-I в сыворотке крови установлена корреляционная зависимость. В ряде исследований выявлено снижение толщины RNFL в перипапиллярной и макулярной областях и макулярного комплекса, состоя-

щего из слоя ганглиозных клеток сетчатки и внутреннего плексиформного слоя. Анализ данных литературы показал, что на сегодняшний день четкие диагностические ОКТ-критерии, которые позволили бы своевременно выявлять признаки офтальмопатологии у пациентов с соматотропинпродуцирующими аденомами гипофиза, отсутствуют. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования с использованием ОКТ. Однако, с нашей точки зрения, для выявления дополнительных диагностических критериев более информативным может быть ОКТ в комплексе с ОКТ-ангиографией. Возможное наличие корреляционных зависимостей между параметрами ОКТ и ОКТ-ангиографии может позволить сформировать более четкие представления о патогенетических механизмах развития патологии сетчатки и зрительного нерва у пациентов с соматотропиномами.

Литература/References

1. Дудина М.А., Догадин С.А., Лобынцева Л.А., Гайдук К.К., Боровик О.В. Содержание соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста I в крови и их взаимосвязь с объемом соматотропиномы гипофиза у больных акромегалией. Сибирское медицинское обозрение. 2012; 73 (1): 15–8. [Dudina M.A., Dogadin S.A., Lobyntseva L.A., Gayduk K.K., Borovik O.V. Concentration of somatotropin and insulin-like growth factor-1 in blood, relation with pituitary somatotropinoma size in patients with acromegaly. Siberian medical review. 2012; 73 (1): 15–8 (in Russian)].
2. Tjörnstrand A., Gunnarsson K., Evert M., et al. The incidence rate of pituitary adenomas in western Sweden for the period 2001–2011. Eur. J. Endocrinol. 2014; 171 (4): 519–26. doi: 10.1530/eje-14-0144
3. Mehta G.U., Lonser R.R. Management of hormone-secreting pituitary adenomas. Neuro Oncol. 2017; 19 (6): 762–73. doi:10.1093/neuonc/now130
4. Agustsson T.T., Baldvinsdottir T., Jonasson J.G., et al. The epidemiology of pituitary adenomas in Iceland, 1955–2012: a nationwide population-based study. Eur. J. Endocrinol. 2015; 173 (5): 655–64. doi:10.1530/eje-15-0189
5. Вороникова С.Ю., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Метаболические эффекты гормона роста. Ожирение и метаболизм. 2011; 4: 55–9. [Vorotnikova S.Yu., Pigarova E.A., Dzeranova L.K. Metabolic effects of growth hormone. Obesity and metabolism. 2012; 73 (1): 15–8 (in Russian)]. doi: 10.14341/2071-8713-5308
6. Саркисов Д.С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. Москва: Медицина; 1987. [Sarkisov D.S. Structural bases of adaptation and compensation of impaired functions. Moscow: Meditsina; 1987 (in Russian)].
7. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M., Romijn J.A., Vandembroucke J.P. Mortality in acromegaly: A metaanalysis. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008; 93 (1): 61–7. doi:10.1210/jc.2007-1191
8. Rajasoorya C., Holdaway I.M., Wrightson P., Scott D.J., Ibbertson H.K. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. Clin. Endocrinol. (Oxf). 1994; 41 (1): 95–102. doi:10.1111/j.1365-2265.1994.tb03789.x
9. Maffei P., Dassie F., Wennberg A., Parolin M., Vettor R. The Endothelium in Acromegaly. Front Endocrinol (Lausanne). 2019; 10: 437. doi:10.3389/fendo.2019.00437
10. Wilson S.H., Davis M.I., Caballero S., Grant M.B. Modulation of retinal endothelial cell behaviour by insulin-like growth factor I and somatostatin analogues: implications for diabetic retinopathy. Growth hormone IGF Res. 2001; 11 (A): 53–9. doi:10.1016/S1096-6374(01)80009-5
11. Spoerri P.E., Caballero S., Wilson S.H., Shaw L.C., Grant M.B. Expression of IGFBP-3 by human retinal endothelial cell cultures: IGFBP-3 involvement in growth inhibition and apoptosis. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: 365–9. doi:10.1167/iovs.02-0309
12. Messias de Lima C.F., dos Santos Reis M.D., da Silva Ramos F.W., Ayres-Martins S., Smianotto S. Growth hormone modulates in vitro endothelial cell migration and formation of capillary-like structures. Cell. Biol. Int. 2017; 41: 577–84. doi:10.1002/cbin.10747
13. King G.L., Goodman A.D., Buzney S., Moses A., Kahn C.R. Receptors and growth-promoting effects of insulin and insulin like growth factors on cells from bovine retinal capillaries and aorta. J. Clin. Invest. 1985; 75 (3): 1028–36. doi:10.1172/JCI111764
14. Lambooi A.C., van Wely K.H., Lindenbergh-Kortleve D.J., et al. Insulin-like growth factor-1 and its receptor in neovascular age-related macular degeneration. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2003; 44: 2192–8. doi:10.1167/iovs.02-0410
15. Chu Q., Moreland R., Yew N.S., et al. Systemic Insulin-like growth factor-1 reverses hypoalgesia and improves mobility in a mouse model of diabetic peripheral neuropathy. Mol. Ther. 2008; 16: 1400–8. doi: 10.1038/mt.2008.115
16. Новиков В.Е., Пожилова Е.В., Левченко О.С. Перспективы применения

- ингибиторов фактора адаптации к гипоксии в медицинской практике. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2015; 3: 9–17. [Novikov V.E., Pozhilova E.V., Levchenkova O.S. Medical clinical perspectives of the hypoxia adaptation factor inhibitors. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2015; 3: 9–7 (in Russian)]. doi: 10.17816/RCF1339-17
17. Кац М.В. Роль ИФР-1 в неоваскуляризации сетчатки. *Вестник СМУ* 2018; 3 (22): 74. [Kats M.V. The role of IGF-1 in retinal neovascularization. *Bulletin of SMU*. 2018; 3 (22): 74 (in Russian)].
 18. Onnis B., Rapisarda A., Melillo G. Development of HIF-142. Inhibitors for cancer therapy. *J. Cell. Mol. Med.* 2009; 13 (9A): 2780–6. doi: 10.1111/j.1582-4934.2009.00876.x
 19. Punglia R.S., Lu M., Hsu J., et al. Regulation of Vascular Endothelial Growth Factor expression by Insulin-Like Growth Factor I. *Diabetes*. 1997; 46 (10): 1619–26. doi: 10.2337/diacare.46.10.1619
 20. Spraul C.W., Kaven C., Amann J., Lang G.K., Lang G.E. Effect of Insulin-Like Growth Factors 1 and 2, and glucose on the migration and proliferation of bovine retinal pigment epithelial cells in vitro. *Ophthalmic Res.* 2000; 32: 244–8. doi: 10.1159/000055621
 21. Fichtbauer L., Olsson D., Coopmans E., et al. Increased number of retinal vessels in acromegaly. *European Journal of Endocrinology*. 2020; 182 (3): 293–302. doi: 10.1530/EJE-19-0778
 22. Boulton M., Gregor Z., McLeod D., et al. Intravitreal growth factors in proliferative diabetic retinopathy: correlation with neovascular activity and glycaemic management. *Br. J. Ophthalmol.* 1997; 81: 228–33. doi: 10.1136/bjo.81.3.228
 23. Meyer-Schwickerath R., Pfeiffer A., Blum W.F., et al. Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. Studies in nondiabetic and diabetic subjects. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2620–5. doi: 10.1172/jci116877
 24. Waldbillig R.J., Jones B.E., Schoen T.J., et al. Vitreal insulin-like growth factor binding proteins (IGFBPs) are increased in human and animal diabetics. *Curr. Eye Res.* 1994; 13: 539–46. doi: 10.3109/02713689408999886
 25. van Setten G., Brismar K., Algvare P. Elevated intraocular levels of insulin-like growth factor I in a diabetic patient with acromegaly. *Orbit*. 2002; 21: 161–7. doi: 10.1076/orbi.21.2.161.7186
 26. Danis R.P., Bingaman D.P. Insulin-like Growth Factor-1 retinal microangiopathy in the pig eye. *Ophthalmology*. 1997; 104 (10): 1661–9. doi: 10.1016/s0161-6420(97)30081-5
 27. Hussain M.A., Studer K., Messmer E.P., Froesch E.R. Treatment with insulin-like growth factor I alters capillary permeability in skin and retina. *Diabetes*. 1995; 44: 1209–12. doi: 10.2337/diabetes.44.10.1209
 28. Lange M., Pagotto U., Hopfner U., et al. Endothelin expression in normal human anterior pituitaries and pituitary adenomas. *The Journal of Clinical Endocrinology Metabolism*. 1994; 79 (6): 1864–70. doi: 10.1210/jcem.79.6.7527415
 29. Stewart D.J. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease. *Annals of internal medicine*. 1991; 114: 464–9. doi: 10.7326/0003-4819-114-6-464
 30. Cioffi G.A., Orgul S., Onda E., Bacon D.R., Van Buskirk E.M. An in vivo model of chronic optic nerve ischemia: the dose-dependent effects of endothelin-1 on the optic nerve microvasculature. *Curr. Eye Res.* 1995; 14: 1147–53. doi: 10.3109/02713689508995821
 31. Nishimura K., Riva C.E., Harino S., et al. Effects of endothelin-1 on optic nerve head blood flow in cats. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 1996; 12: 75–83. doi: 10.1089/jop.1996.12.75
 32. Emdadi A., Zangwill L., Sample P.A., et al. Patterns of optic disk damage in patients with early focal visual field loss. *Am. J. Ophthalmol.* 1998; 126: 763–71. doi: 10.1016/s0002-9394(98)00281-5
 33. Cioffi G.A. Ischemic model of optic nerve injury. *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* 2005; 103: 592–613. doi: 10.1016/j.ajo.2006.02.013
 34. Ciresi A., Amato M.C., Morreale D., et al. Cornea in acromegalic patients as a possible target of growth hormone action. *J. Endocrinol. Invest.* 2011; 34: 30–5. doi: 10.1007/BF03347058
 35. Polat S.B., Ugurlu N., Ersoy R., et al. Evaluation of central corneal and central retinal thicknesses and intraocular pressure in acromegaly patients. *Pituitary*. 2014; 17: 327–32. doi: 10.1007/s11102-013-0505-1
 36. Pekel G., Akin F., Erturk M.S., et al. Chorio-retinal thickness measurements in patients with acromegaly. *Eye (Lond)*. 2014; 28 (11): 1350–4. doi: 10.1038/eye.2014.216
 37. Zhang X., Ma J., Wang Y., et al. Elevated serum IGF-1 level enhances retinal and choroidal thickness in untreated acromegaly patients. *Endocrine*. 2018; 59: 634–42. doi: 10.1007/s12020-017-1511-2
 38. Yazgan S., Arpacı D., Celik H.U., Isik I. Evaluation of macular and peripapillary choroidal thickness, macular volume and retinal nerve fiber layer in acromegaly patients. *Int. Ophthalmol.* 2018; 38: 617–25. doi: 10.1007/s10792-017-0500-z
 39. Sen E., Tutuncu Y., Elgin U., et al. Comparing acromegalic patients to healthy controls with respect to intraocular pressure, central corneal thickness, and optic disc topography findings. *Indian J. Ophthalmol.* 2014; 62 (8): 841–5. doi: 10.4103/0301-4738.141035
 40. Cennamo G., Auremma R.S., Cardone D., et al. Evaluation of the retinal nerve fibre layer and ganglion cell complex thickness in pituitary macroadenomas without optic chiasmal compression. *Eye*. 2015; 29 (6): 797–802. doi: 10.1038/eye.2015.35
 41. Duru N., Ersoy R., Altinkaynak H., et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in acromegalic patients using Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Seminars in Ophthalmology*. 2016; 31 (3): 285–90. doi: 10.3109/08820538.2014.962165
 42. Şahin M., Şahin A., Kılınç F., et al. Retina ganglion cell/inner plexiform layer and peripapillary nerve fiber layer thickness in patients with acromegaly. *Int. Ophthalmol.* 2017; 37: 591–8. doi: 10.1007/s10792-016-0310-8

Вклад авторов в работу: Н.А. Гаврилова — идея и концепция публикации, написание текста, научное редактирование; Н.С. Гаджиева — научное редактирование; А.В. Кузьмина — сбор материала, написание текста.

Author's contribution: N.A. Gavrilova — concept, design and writing the review; N.S. Gadzhieva — editing; A.V. Kuz'mina — collection of the literature data, writing the review.

Поступила: 03.06.2020. Переработана: 02.07.2020. Принята к печати: 03.07.2020

Originally received: 03.06.2020. Final revision: 02.07.2020. Accepted: 03.07.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, ул. Десятская, д. 20, стр. 1, Москва, 127486, Россия

Наталья Александровна Гаврилова — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой глазных болезней

Нурия Саниевна Гаджиева — канд. мед. наук, доцент кафедры глазных болезней

Анастасия Владимировна Кузьмина — аспирант кафедры глазных болезней

Для контактов: Анастасия Владимировна Кузьмина, vi_ola92@mail.ru

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

Natalia A. Gavrilova — Dr. of Med. Sci., professor, head of chair of eye diseases

Nuria S. Gadzhieva — Cand. of Med. Sci., assistant of professor of chair of eye diseases

Anastasiya V. Kuz'mina — PhD student, chair of eye diseases

Contact information: Anastasiya V. Kuz'mina, vi_ola92@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89>



Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике

С.Ю. Казанова

ГБУЗ ЯО «Центральная городская больница», пр. Октября, д. 52, Ярославль, 150040, Россия

Аналоги простагландинов — класс эффективных гипотензивных препаратов для лечения глаукомы — обладают хорошим профилем безопасности в плане системного воздействия, но достаточно большим количеством местных побочных эффектов. Они могут ухудшать качество жизни пациентов с глаукомой, а также снижать приверженность лечению вследствие физического и психологического дискомфорта. В обзоре представлены литературные данные и клинические примеры из личной практики.

Ключевые слова: гиперемия конъюнктивы; рост ресниц; изменение цвета радужки; простагландин-ассоциированная периорбитопатия

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Казанова С.Ю. Побочные эффекты аналогов простагландинов, используемых в офтальмологической практике. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 85-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89>

Adverse effects of prostaglandin analogues used in ophthalmological practice

Svetlana Yu. Kazanova

Central City Hospital, 52, Ave. Oktyabrya, Yaroslavl, 150040, Russia
kazanova3112@mail.ru

Prostaglandin analogues are a class of antihypertensive drugs for glaucoma treatment which are systematically safe but have a sufficiently large number of local side effects. These effects may worsen the quality of life of patients with glaucoma and reduce their adherence to treatment routines due to physical and psychological discomfort. The review presents literature data and clinical cases from the author's own medical practice.

Keywords: conjunctival hyperemia; eyelash growth; iris color change; prostaglandin-associated periorbitopathy

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: Kazanova S. Yu. Adverse effects of prostaglandin analogues used in ophthalmological practice. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 85-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-85-89>

Аналоги простагландинов (АПГ) — класс лекарственных средств для снижения внутриглазного давления (ВГД) — появились в арсенале офтальмологов для лечения глаукомы относительно недавно, немногим более 20 лет назад. На сегодняшний день это препараты первого выбора (first choice/first line), согласно Европейскому и Национальному руководствам по глаукоме [1, 2]. В первую очередь это обусловлено выраженным гипотензивным эффектом, который мы получаем в клинической практике от данного класса препаратов. При этом снижение ВГД достигается не подавлением выработки внутриглазной жидкости, а улучшением ее оттока (что более физиологично) вследствие воздействия топических АПГ на FP-рецепторы цилиарного тела и трабекулярной сети и запуска целого каскада реакций, приводящих в итоге к изменению дренажа водянистой влаги [3–10].

Второй очень позитивный момент — минимальное системное воздействие АПГ при их местном применении [11]. Небольшое число системных эффектов связано с тем, что простагландины — вещества эфемерные, чрезвычайно коротко живущие [12]. Например, период полувыведения кислоты латанопроста из плазмы после местного применения составляет всего 17 мин, травопрост выводится в течение часа [13]. Быстрое разрушение АПГ как раз и объясняет их преимущественно локальное действие.

Местные побочные эффекты АПГ, наоборот, встречаются часто [14]. И первое, с чем сталкиваются пациенты после начала закапывания, — *гиперемия конъюнктивы*. В большем проценте случаев она отмечена как реакция на травопрост (49,5 %) и биматопрост (44,7 %), в меньшей степени — на латанопрост (27,6 %) — это данные зарубежных публикаций, собранные во втором издании Европейского руководства по глаукоме еще в 2003 г. [15]. В обзоре литературы, выполненном F. Nonpudia и соавт. [16] в 2009 г. и включавшем 13 клинических исследований с участием 2222 пациентов, также было показано, что частота гиперемии достоверно выше на биматопросте и травопросте, чем на латанопросте. Одним из возможных вариантов сохранения инстилляций АПГ при имеющей место гиперемии может быть перевод на бесконсервантную терапию. Так, в работе A. Hommer и F. Kimmich [17] отмечено, что перевод с латанопроста, биматопроста и травопроста на тафлупрост без консерванта позволил не только сохранить гипотензивный эффект, но и значительно уменьшить число случаев гиперемии конъюнктивы с исходных 64,4 до 12,3 % через 12 нед лечения.

Как показывает практика, гиперемия более выражена в начале лечения и постепенно становится менее заметной, не препятствуя в большинстве случаев дальнейшим инстилляциям. Однако у некоторых пациентов она сохраняется и создает впечатление болезненности или заплаканных глаз. При этом гиперемия затрагивает не только бульбарную конъюнктиву, но и сосудистую сеть дермы, в результате чего цвет кожи вокруг глаз становится красновато-синюшным. Данный косметический эффект часто является причиной отказа пациентов от использования АПГ.

Еще один местный побочный эффект касается *изменения количества ресниц и их структуры* в виде удлинения, потемнения, утолщения. Предположительно, АПГ стимулируют отдыхающие в фазе телогена волосяные фолликулы и продлевают фазу анагена, увеличивая тем самым количество и длину ресниц [18–22]. Для пациентов с глаукомой такое влияние топических АПГ на ресницы можно было бы считать дополнительным бонусом к лечению. Например, в работе Т.Е. Егоровой [13] отмечено, что данный побочный эффект является «желанным» и вызывает жалобы только у 1 % пользователей. Однако есть несколько но. Во-первых,

проблемы возникают при монокулярном закапывании АПГ, и если женщины могут подкорректировать возникшую асимметрию с помощью косметических средств, то для мужчин это веская причина отказаться от дальнейшего закапывания. Во-вторых, рост ресниц в ряде случаев сопровождается еще и ростом пушковых волос на лице в области подбородка и над верхней губой (зона бороды и усов), что вызывает недовольство уже у женщин. В-третьих, рост ресниц может быть неправильным (трихиаз), это приводит к травматизации роговицы, причиняет пациентам боль и также является причиной отказа от инстилляций. Влияние АПГ на ресницы носит обратимый характер: через несколько месяцев после отмены лечения состояние ресниц восстанавливается [23].

Дискомфорт после закапывания, чувство песка в глазах, зуд, жжение, затуманивание зрения не являются специфическими только для препаратов группы АПГ. Проведенные исследования показали, что изменение поверхности глаза у пациентов с глаукомой отмечается еще до начала медикаментозного лечения и в дальнейшем усугубляется на фоне многолетней терапии [24]. Алюбые лекарственные вещества (будь то гипотензивные препараты или антибиотики, стероиды, даже слезозаменители) являются чужеродным химическим агентом, вызывающим ответную реакцию той или иной степени выраженности. Поэтому данные побочные эффекты необходимо оценивать в аспекте субъективной переносимости, качества жизни и приверженности лечению — согласен пациент продолжать закапывание или нет. Альтернативным вариантом, так же как и при гиперемии конъюнктивы, могут быть бесконсервантные формы АПГ [25, 26].

Изменение цвета радужки — появляется этот эффект уже через 1–4 мес после начала закапывания АПГ [27–29]. К сожалению, является необратимым даже после прекращения терапии [23, 30]. Чаше наблюдается у пациентов азиатской расы (достигая 50 % пользователей), чем у европейцев [28, 31, 32]. Как показали исследования, под влиянием топических АПГ отмечается увеличение синтеза меланина меланоцитами радужки, а также симпатическая реиннервация (восполнение ее дефицита) и утолщение сфинктера радужки одновременно с уменьшением толщины дилатора по данным оптической томографии переднего отрезка [30, 33–35].

Если для кареглазых пациентов с монотонно окрашенной радужкой изменение цвета косметически практически незаметно, то при светлых тонах радужки инстилляций АПГ приводят к ее заметному потемнению — как описывали J. Tsai и соавт. [33], радужная оболочка становится «темно-бархатно-коричневой». Такое одностороннее изменение цвета, индуцированное АПГ, может представлять не только косметическую, но и психологическую проблему для пациентов (рис. 1).

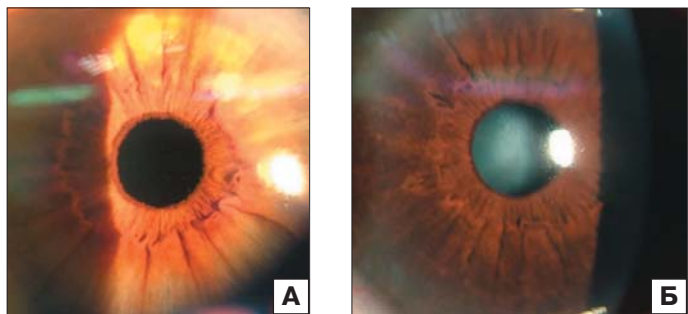


Рис. 1. А — правый глаз — естественный цвет радужки. Б — левый глаз — потемнение радужки (инстилляций тафлупроста в течение двух лет)
Fig. 1. А — the right eye has a natural color of the iris. Б — left eye: iris color darkening (PGA instillations for two years)

Более подробно остановимся еще на одном осложнении, связанном с использованием препаратов группы АПГ, которое в отечественной литературе или не упоминается вообще, или описывается как «редкое явление», «не приводящее к отмене инстилляций», — это *простагландин-ассоциированная периорбитопатия* (ПАП) [27, 36].

К сожалению, на практике ПАП встречается часто и клинически проявляется следующим образом: за счет уменьшения в объеме периорбитальной клетчатки глазное яблоко становится более очерченным в орбите, дерматохалиазис — нависающая складка кожи верхнего века — разглаживается, бороздка верхнего века резко углубляется, и веко как будто втягивается в орбиту. При этом оно становится более плотным и менее подвижным, в сочетании с дисфункцией леватора это приводит к опущению верхнего века (птоз). Вследствие уменьшения жировых отложений в области нижнего века исчезают грыжевые мешки под глазами. В клинической практике может встречаться как один из перечисленных симптомов ПАП, так и полный симптомокомплекс. Данное осложнение вызывает недовольство пациентов лечением, особенно при монокулярном закапывании местных АПГ, поскольку в сочетании с ростом ресниц и изменением цвета кожи косметическая асимметрия слишком очевидна (рис. 2).

В зарубежной литературе проблема ПАП поднимается в многочисленных публикациях: от описания клинических случаев на примере одного — пяти пациентов [37–42] до больших исследований с включением десятков и сотен участников [43–47]. В работе Н. Kim и соавт. [45] показано, что одно или несколько периорбитальных изменений на фоне инстилляций АПГ имели место у 53,4 % пациентов. В исследовании М. Kucukercilioğlu и соавт. [46], включавшем 105 пациентов, число случаев ПАП достигало 93,3 % на биматопросте, 70 % — на травопросте и 41,4 % — на латанопросте. Углубление бороздки верхнего века, согласно тому же исследованию, составляло 80, 45 и 15,7 % соответственно [46].

Для подтверждения клинической картины ПАП наши зарубежные коллеги используют экзофтальмометрию, МРТ орбит и головного мозга, цифровые фотографии, в том числе с их оценкой независимыми экспертами, не посвященными в диагноз пациента и его лечение (слепой метод). Установлено, что больший процент вероятности возникновения ПАП связан с использованием биматопроста, далее по убывающей — травопрост, латанопрост, тафлупрост, унопростон [43, 44, 46–49]. Разную степень выраженности симптомов ПАП на разные молекулы АПГ можно использовать при необходимости продолжения дальнейшей терапии данной группой препаратов. Так, в работе S. Накакура и соавт. [39] показано, что при переводе с биматопроста на латанопрост клинические проявления ПАП через 2–3 мес уменьшались. В то же время перевод с латанопроста на биматопрост при недостаточной компенсации ВГД с целью усиления гипо-

тензивного эффекта, согласно исследованию М. Aihara и соавт. [43], уже через месяц приводил к клиническим проявлениям ПАП в виде углубления бороздки верхнего века у 44 % пациентов, а к 3–6-му месяцу уже у 60 % — изменения подтверждены оценкой фотографий тремя экспертами.

Исследования показали, что причиной ПАП является уменьшение периорбитальной жировой клетчатки, связанной с воздействием АПГ на периорбитальные адипоциты. Активация FP-рецепторов оказывает ингибирующее влияние на дифференцировку адипоцитов, особенно на поздней ее стадии, а также индуцирует апоптоз орбитальных фибробластов [10, 40, 50]. Плотность адипоцитов в орбитальной клетчатке у пациентов, получавших местно биматопрост и травопрост, достоверно различалась с группой контроля, при инстилляциях латанопроста различия также имели место, но не достигали статистической значимости [48]. Кроме того, под влиянием простагландина F2α происходит увеличение выработки матриксных металлопротеиназ (ММР 1, ММР 2, ММР 3 и ММР 9) клетками гладких мышц цилиарного тела, что приводит к ремоделированию внеклеточного матрикса и улучшению увеосклерального оттока, но этот же механизм может быть причиной дисфункции леватора и птоза верхнего века при ПАП [3].

Некоторые пациенты не замечают происходящих изменений. В работе К. Inoue и соавт. [47] показано, что такой симптом, как углубление бороздки верхнего века, регистрировался объективно (фотография) и воспринимался субъективно (опросник) по-разному (таблица). В исследование были включены 250 глаз на терапии 5 молекулами АПГ на протяжении от 3 мес и более и 5 здоровых глаз без лечения [47]. Наибольшие различия получены при биматопросте, травопросте, латанопросте, а наименьшие — при тафлупросте и унопростоне.

Предпринимались попытки использования влияния топических АПГ на периорбитальную клетчатку в лечении эндокринной офтальмопатии. Однако положительных результатов не получено: местное лечение биматопростом не привело к уменьшению экзофтальма и объема орбитальной жировой клетчатки при данной патологии [51].

Возможно ли восстановление периорбитальных тканей после отмены АПГ? Данные литературы говорят о том, что уже через 4 нед после отмены лечения наблюдается положительная динамика и внешний вид пациентов становится более естественным [37, 41, 42]. Однако не все симптомы ПАП полностью обратимы — например, глубокая бороздка верхнего века сохраняется длительное время [52].

Косметические проявления простагландин-ассоциированной периорбитопатии нередко приводят к отказу пациентов от лечения, что следует учитывать при назначении препаратов данной группы для долговременной терапии глаукомы (рис. 3).

Рис. 2. Простагландин-ассоциированная периорбитопатия через 6 мес применения биматопроста в левый глаз. А — открытый взгляд. Б — глаза закрыты

Fig. 2. Prostaglandin-associated periorbitopathy after 6 months of using bimatoprost in the left eye. А — open look. Б — closed eyes

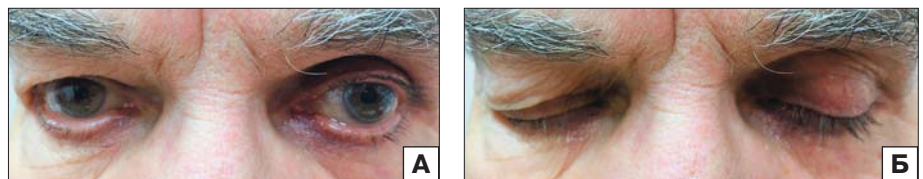


Рис. 3. Монокулярное применение аналогов простагландинов. А — травопрост, правый глаз. Б — латанопрост, левый глаз

Fig. 3. Monocular use of prostaglandins analogues. А — travoprost, the right eye. Б — latanoprost, the left eye

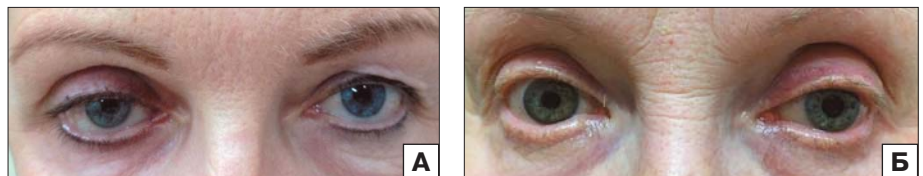


Таблица. Различия субъективного восприятия и объективной картины клинических проявлений побочного эффекта использования аналогов простагландинов (глубокая бороздка верхнего века)
Table. Differences in subjective perception and objective picture of the clinical manifestations of the side effect of the use of prostaglandin analogues (deep groove of the upper eyelid)

Оценка Evaluation	Биматопрост, % Bimatoprost, %	Травопрост, % Travoprost, %	Латанопрост, % Latanoprost, %	Тафлупрост, % Tafluprost, %	Унопростон, % Unoprostone, %
Объективно Objectively	60	50	24	18	8
Субъективно Subjectively	40	24	12	10	10

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При назначении препаратов группы АПГ, особенно в монокулярном режиме, необходимо информировать пациентов о возможных побочных эффектах терапии. Лечащим врачам следует обращать внимание на состояние глазных и периорбитальных тканей и использовать фоторегистрацию для динамического наблюдения. При возникших осложнениях нужно согласовать с пациентом возможность продолжения терапии АПГ или предложить варианты иного лечения. Это повысит степень доверия пациента к врачу и степень его приверженности лечению.

Литература/References

- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 4th ed. Savona: Italy PubliComm; 2014.
- Егоров Е.А., Еричев В.П. Медикаментозное гипотензивное лечение глаукомы. В кн.: Егоров Е.А., ред. Глаукома. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2013: 427–67. [Egorov E.A., Eriчев V.P. Medicamentous antihypertensive treatment of glaucoma. In: Egorov E.A., ed. Glaucoma. National Guidelines. Moscow: GEOTAR-Media; 2013: 427–67 (in Russian)].
- Weinreb R.N., Kashiwagi K., Kashiwagi F., Tsukahara S., Lindsey J.D. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1997; 38 (13): 2772–80.
- Sharif N.A., Kelly C.R., Crider J.Y. Agonist activity of bimatoprost, travoprost, latanoprost, unoprostone isopropyl ester and other prostaglandin analogs at the cloned human ciliary body FP prostaglandin receptor. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2002; 18 (4): 313–24. doi: 10.1089/10807680260218489
- Sharif N.A., Kelly C.R., Crider J.Y. Human trabecular meshwork cell responses induced by bimatoprost, travoprost, unoprostone, and other FP prostaglandin receptor agonist analogues. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (2): 715–21. doi: 10.1167/iovs.02-0323
- Ota T., Aihara M., Narumiya S., Araie M. The effects of prostaglandin analogues on IOP in prostanoid FP-receptor-deficient mice. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2005; 46 (11): 4159–63. doi: 10.1167/iovs.05-0494
- Toris C.B., Gabelt B.T., Kaufman P.L. Update on the mechanism of action of topical prostaglandins for intraocular pressure reduction. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53 (Suppl 1): S107–20. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.010
- Lim K.S., Nau C.B., O'Byrne M.M., et al. Mechanism of action of bimatoprost, latanoprost, and travoprost in healthy subjects. A crossover study. *Ophthalmology.* 2008; 115 (5): 790–5.e4. doi: 10.1016/j.opthta.2007.07.002
- Neacsu A.M. Receptors involved in the mechanism of action of topical prostaglandins. [Article in Romanian]. *Oftalmologia.* 2009; 53 (2): 3–7.
- Shah M., Lee G., Lefebvre D.R., et al. A cross-sectional survey of the association between bilateral topical prostaglandin analogue use and ocular adnexal features. *PLoS One.* 2013; 8 (5): e61638. doi: 10.1371/journal.pone.0061638
- Alm A., Grierson I., Shields M.B. Side effects associated with prostaglandin analog therapy. *Surv. Ophthalmol.* 2008; 53 (Suppl 1): S93–105. doi: 10.1016/j.survophthal.2008.08.004
- Варфоломеев С.Д. Простагландины — новый тип биологических регуляторов. Соросовский образовательный журнал. 1996; 1: 40–7. [Varfolomeev S.D. Prostaglandins - a new type of biological regulators. *Sorosovskij obrazovatel'nyj zhurnal.* 1996; 1: 40–7 (in Russian)].
- Егорова Т.Е. Простагландины в лечении глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2004; 5 (3): 127–31. [Egorova T.E. Prostaglandins in glaucoma treatment. *RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija.* 2004; 5 (3): 127–31 (in Russian)].
- Еричев В.П., Зинина В.С. Латанопрост в гипотензивной терапии глаукомы. Вестник офтальмологии. 2018; 4: 91–9. [Eriчев V.P., Zinina V.S. Latanoprost in hypotensive therapy of glaucoma. *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 4: 91–9 (in Russian). doi: 10.17116/oftalma201813404191]
- European Glaucoma Society. Terminology and guidelines for glaucoma. 2th ed. Savona: Italy DOGMA; 2003.
- Honrubia F., Garc a-Snchez J., Polo V., de la Casa J.M., Soto J. Conjunctival hyperaemia with the use of latanoprost versus other prostaglandin analogues in patients with ocular hypertension or glaucoma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Br. J. Ophthalmol.* 2009; 93 (3): 316–21. doi: 10.1136/bjo.2007.135111
- Hommer A., Kimmich F. Switching patients from preserved prostaglandin-analog monotherapy to preservative-free tafluprost. *Clinical Ophthalmology.* 2011; 5: 623–31. doi: 10.2147/oph.s17876
- Law S.K. Bimatoprost in the treatment of eyelash hypotrichosis. *Clin. Ophthalmol.* 2010; 26 (4): 349–58. doi: 10.2147/oph.s6480
- Johnstone M.A., Albert D.M. Prostaglandin-induced hair growth. *Surv. Ophthalmol.* 2002; 47 (Suppl 1): S185–202. doi: 10.1016/s0039-6257(02)00307-7
- Blume-Peytavi U., Lönnfors S., Hillmann K., Garcia Bartels N. A randomized double-blind placebo-controlled pilot study to assess the efficacy of a 24-week topical treatment by latanoprost 0.1 % on hair growth and pigmentation in healthy volunteers with androgenetic alopecia. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012; 66 (5): 794–800. doi: 10.1016/j.jaad.2011.05.026
- Jones D. Enhanced eyelashes: prescription and over-the-counter options. *Aesthetic Plast. Surg.* 2011; 35 (1): 116–21. doi: 10.1007/s00266-010-9561-3
- Barrón-Hernández Y.L., Tosti A. Bimatoprost for the treatment of eyelash, eyebrow and scalp alopecia. *Expert. Opin. Investig. Drugs.* 2017; 26 (4): 515–22. doi: 10.1080/13543784.2017.1303480
- Grierson I., Jonsson M., Cracknell K. Latanoprost and pigmentation. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2004; 48 (6): 602–12. doi: 10.1007/s10384-004-0110-y
- Алексеев И.Б., Страхов В.В., Мельникова Н.В., Попова А.А. Изменения фиброзной оболочки глаза у пациентов с впервые выявленной первичной открытоугольной глаукомой. Национальный журнал глаукома. 2016; 15 (1): 13–24. [Aleksееv I.B., Strakhov V.V., Mel'nikova N.V., Popova A.A. Changes in the fibrous tunic of the eye in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Nacional'nyj zhurnal glaukoma.* 2016; 15 (1): 13–24 (in Russian)].
- Nordmann J.P., Auzanneau N., Ricard S., Berdeaux G. Vision related quality of life and topical glaucoma treatment side effects. *Health Qual Life Outcomes.* 2003; 10 (1): 75. doi: 10.1186/1477-7525-1-75
- Белогурова А.В., Эскина Э.Н., Оганезова Ж.Г. Гипотензивный эффект и переносимость аналогов простагландинов у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией как факторы риска прогрессирования глаукомы. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2019; 19 (1): 21–6. [Belogurova A.V., Eskinina E.N., Oganезova Zh.G. IOP-lowering effect and tolerability of prostaglandin analogues in primary open angle-glaucoma and ocular hypertension as risk factors for glaucoma progression. *RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija.* 2019; 19 (1): 21–6 (in Russian). doi: 10.21689/2311-7729-2019-19-1-21-26]
- Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Аналоги простагландинов: прошлое, настоящее и будущее. Офтальмологические ведомости. 2017; 10 (1): 40–52. [Astakhov Yu.S., Nepochiporenko P.A. Prostaglandin analogues: past, present, and future. *Oftal'mologicheskie vedomosti.* 2017; 10 (1): 40–52 (in Russian). doi: 10.17816/OV10140-52]
- Chiba T., Kashiwagi K., Kogure S., et al. Iridial pigmentation induced by latanoprost ophthalmic solution in Japanese glaucoma patients. *J. Glaucoma.* 2001; 10 (5): 406–10. doi: 10.1097/00061198-200110000-00008
- Азаматова Г.А., Арсланова А.И., Абоимова Е.В. Гиперпигментация радужки на фоне лечения аналогами простагландинов. Медицинский вестник Башкортостана. 2016; 11 (1): 143–5. [Azamatova G.A., Arslanova A.I., Aboimova E.V. Iris hyperpigmentation during treatment with prostaglandin analogues. *Medicinskij vestnik Bashkortostana.* 2016; 11 (1): 143–5 (in Russian)].
- Camras C.B., Neely D.G., Weiss E.L., et al. Latanoprost-induced iris color darkening: a case report with long-term follow-up. *J. Glaucoma.* 2000; 9 (1): 95–8. doi: 10.1097/00061198-200002000-00016
- Еричев В.П., Якубова Л.В. Клиническая оценка безопасности долгосрочного применения ксалатана (обзор литературы). Глаукома. 2004; 1: 74–81. [Eriчев V.P., Jakubova L.V. Clinical safety assessment of the long-term use of xalatan (literature review). *Glaukoma.* 2004; 1: 74–81 (in Russian)].
- Wistrand P.J., Sjerschantz J., Olsson K. et al. The incidence and time-course of latanoprost-induced iridial pigmentation as a function of eye color. *Surv. Ophthalmol.* 1997; 41 (Suppl. 2): S129–38. doi: 10.1016/s0039-6257(97)80020-3

33. Tsai J.C., Sivak-Callcott J.A., Haik B.G., et al. Latanoprost-induced iris heterochromia and open-angle glaucoma: a clinicopathologic report. *J. Glaucoma*. 2001; 10 (5): 411–3. doi: 10.1097/00061198-200110000-00009
34. Zhan G., Toris C., Camras C., et al. Prostaglandin-induced iris color darkening: an experimental model. *Arch. Ophthalmol*. 1998; 116 (8): 1065–8. doi:10.1001/archophth.116.8.1065
35. Mancino R., Di Carlo E., Napoli D., et al. Anterior segment Optical Coherence Tomography Analysis of iris morphometric changes induced by prostaglandin analogues treatment in patients with primary open angle glaucoma or ocular hypertension. *Open Ophthalmol. J.* 2018; 29 (12): 110–20. doi: 10.2174/1874364101812010110
36. Коротких С.А., Жиборкин Г.В., Князева Е.С., Русакова Л.В. Эффективность монотерапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой препаратом Биматопрофт 0,03% (Бимоптик). *Российский офтальмологический журнал*. 2018; 11 (4): 75–9. [Korotkih S.A., Zhiborkin G.V., Knjazeva E.S., Rusakova L.V. The efficiency of monotherapy of patients with primary open-angle glaucoma with Bimatoprost 0.03% (Bimoptic). *Russian ophthalmological journal*. 2018; 11 (4): 75–9 (in Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-75-79]
37. Yam J.C., Yuen N.S., Chan C.W. Bilateral deepening of upper lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *J. Ocul. Pharmacol. Ther.* 2009; 25 (5): 471–2. doi: 10.1089/jop.2009.0019
38. Peplinski L.S., Albani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom. Vis. Sci.* 2004; 81 (8): 574–7. doi: 10.1097/01.oxp.0000141791.16683.4a
39. Накакура С., Табучи Н., Киучи Ю. Латанопрофт терапия после sunken eyes caused by travoprost or bimatoprost. *Optom. Vis. Sci.* 2011; 88 (9): 1140–4. doi: 10.1097/OPX.0b013e3182231202
40. Tappeiner C., Perren B., Iliev M.E., Frueh B.E., Goldblum D. Orbital fat atrophy in glaucoma patients treated with topical bimatoprost - can bimatoprost cause enophthalmos? [in German]. *Klin. Monbl. Augenheilkd.* 2008; 225 (5): 443–5. doi: 10.1055/s-2008-1027362
41. Filippopoulos T., Paula J.S., Torun N., et al. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg.* 2008; 24 (4): 302–7. doi: 10.1097/IOP.0b013e31817d81df
42. Jayaprakasam A., Ghazi-Nouri S. Periorbital fat atrophy – an unfamiliar side effect of prostaglandin analogues. *Orbit*. 2010; 29 (6): 357–9. doi: 10.3109/01676830.2010.527028
43. Aihara M., Shirato S., Sakata R. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus after switching from latanoprost to bimatoprost. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2011; 55 (6): 600–4. doi: 10.1007/s10384-011-0075-6
44. Rabinowitz M.P., Katz L.J., Moster M.R., et al. Unilateral prostaglandin-associated periorbitopathy: a syndrome involving upper eyelid retraction distinguishable from the aging sunken eyelid. *Ophthalm. Plast. Reconstr. Surg.* 2015; 31 (5): 373–8. doi: 10.1097/IOP.0000000000000351
45. Kim H.W., Choi Y.J., Lee K.W., Lee M.J. Periorbital changes associated with prostaglandin analogs in Korean patients. *BMC Ophthalmol.* 2017; 17 (1): 126. doi: 10.1186/s12886-017-0521-4
46. Kucukevciloglu M., Bayer A., Uysal Y., Altinsoy H.I. Prostaglandin associated periorbitopathy in patients using bimatoprost, latanoprost and travoprost. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2014; 42 (2): 126–31. doi: 10.1111/ceo.12163
47. Inoue K., Shiokawa M., Wakakura M., Tomita G. Deepening of the upper eyelid sulcus caused by 5 types of prostaglandin analogs. *J. Glaucoma*. 2013; 22 (8): 626–31. doi: 10.1097/IJG.0b013e31824d8d7c
48. Park J., Cho H.K., Moon J.I. Changes to upper eyelid orbital fat from use of topical bimatoprost, travoprost, and latanoprost. *Jpn. J. Ophthalmol.* 2011; 55 (1): 22–7. doi: 10.1007/s10384-010-0904-z
49. Ung T., Currie Z.I. Periocular changes following long-term administration of latanoprost 0.005%. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg.* 2012; 28 (2): e42–4. doi: 10.1097/IOP.0b013e31821d86a5
50. Kim J.W. Topical prostaglandin analogue drugs inhibit adipocyte differentiation. *Korean J. Ophthalmol.* 2014; 28 (3): 257–64. doi: 10.3341/kjo.2014.28.3.257
51. Higashiyama T., Ohji M. Treatment with bimatoprost for exophthalmos in patients with inactive thyroid-associated ophthalmopathy. *Clin. Ophthalmol.* 2018; 12: 2415–21. doi: 10.2147/OPHTH.S187164
52. Aydin S., Isikligil I., Teksen Y.A., Kir E. Recovery of orbital fat pad prolapsus and deepening of the lid sulcus from topical bimatoprost therapy: 2 case reports and review of the literature. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2010; 29 (3): 212–6. doi: 10.3109/15569521003796860

Поступила: 01.02.2020. Переработана: 15.02.2020. Принята к печати: 19.02.2020
Originally received: 01.02.2020. Final revision: 15.02.2020. Accepted: 19.02.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ/INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

ГБКУЗ ЯО «Центральная городская больница», пр. Октября, д. 52, Ярославль, 150040, Россия

Светлана Юрьевна Казанова — канд. мед. наук, заведующая офтальмологическим консультативно-диагностическим отделением № 1 (глаукомное отделение)

Для контактов: Светлана Юрьевна Казанова,
kazanova3112@mail.ru

Central City Hospital, 52, Ave. Oktyabrya, Yaroslavl, 150040, Russia
Svetlana Yu. Kazanova — Cand. of Med. Sci., head of the ophthalmological department of consultative and diagnostic No.1 (glaucoma department)

Contact information: Svetlana Yu. Kazanova,
kazanova3112@mail.ru



<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-90-95>

Оптическая когерентная томография — ангиография как метод неинвазивной диагностики патологии микроциркуляторного русла зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки

М.С. Кривошеева¹ ✉, Е.Э. Иойлева^{2, 3}

¹ ГБУЗ Московской области «Сергиево-Посадская районная больница», Новоугличское шоссе, д. 62а, Московская область, Сергиев Посад, 141301, Россия

² ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

³ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

В обзоре рассматриваются этапы становления и развития метода оптической когерентной томографии с функцией ангиографии, его преимущества, особенности и перспективы применения в диагностике патологии глазного дна.

Ключевые слова: оптическая когерентная томография — ангиография; технология SWEPT- source; микроциркуляторное русло; зрительный нерв; макулярная зона сетчатки

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оптическая когерентная томография — ангиография как метод неинвазивной диагностики патологии микроциркуляторного русла зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 90-5. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-90-95>

Optical coherence tomography-angiography as a non-invasive method of pathology diagnosis of the microcirculatory bed of the optic nerve and macula

Maria S. Krivosheeva¹ ✉, Elena E. Ioyleva^{2, 3}

¹ Sergiev Posad District Hospital, 62a, Novouglichskoe shosse, Sergiev Posad, Moscow Region, 141301, Russia

² S. Fyodorov Eye Microsurgery Center, 59a, Beskudnikovsky Blvd., Moscow, 127486, Russia

³ A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, 20, Bldg. 1, Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russia
krivosheeva_ms@mail.ru

The review discusses the development of optical coherence tomography with the function of angiography, focusing on its advantages, features, and prospects for the diagnosis of fundus pathologies.

Keywords: optical coherence tomography-angiography; SWEPT-source technology; microvasculature; optic nerve; macular area

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: Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Optical coherence tomography-angiography as a non-invasive method of pathology diagnosis of the microcirculatory bed of the optic nerve and macula. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 90-5 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-90-95>

Современные визуализационные технологии позволяют обнаруживать микрососудистые изменения структуры и перфузии головки зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки. В настоящее время одной из наиболее перспективных технологий является оптическая когерентная томография (ОКТ) с функцией ангиографии (ОКТА), позволяющая оценить структуру и функциональные характеристики микроциркуляции глазного дна без применения контрастного вещества. ОКТА в мире используется с 2014 г., в Российской Федерации — с 2015 г. Таким образом, представляется актуальным обобщить основные позиции накопленного мирового опыта использования ОКТА в современной офтальмологии.

История развития метода ОКТА. Основными прототипами создания ОКТА можно считать две визуализационные технологии: конфокальную сканирующую лазерную офтальмоскопию и конфокальную томографическую ангиографию, которые уже в 1997 г. описываются в статье израильских ученых как новые достижения в диагностике и контроле поражения диска зрительного нерва при глаукоме [1]. Данные технологии наравне с поляриметрией слоев нервных волокон сетчатки, оптической когерентной топографией и лазерной доплеровской флоуметрией легли в основу создания современной технологии ОКТА. В сообщении 2000 г. авторы показали, что ОКТ и топографическая ангиография при совместном применении обеспечивают визуализацию морфологических изменений в нейросенсорной сетчатке и сосудистой оболочке, вызванных ее периферической атрофией [2]. В 2004 г. американские ученые на основании опыта использования цифровой ангиографии заявили о достижениях в области ОКТ с высоким разрешением. При этом интеграция сканирующего лазерного офтальмоскопа и ОКТ позволила создать новый динамический инструмент — офтальмоскоп ОКТ, который одновременно отображает глазное дно множеством способов с точечной корреляцией, обеспечивает почти гистологическое разрешение структуры сетчатки, а также передачу изображений в реальном времени по всему миру [3]. В 2005 г. ученые продемонстрировали, что усреднение множественных В-сканирований с помощью ОКТ в достаточной степени улучшает качество визуализации сетчатки. Использование метода ОКТ-сканирования для получения трехмерного изображения позволяет визуализировать детали, что сравнимо с результатами, полученными при использовании ОКТ сверхвысокого разрешения. Это явилось прямой предпосылкой к созданию метода ОКТА [4]. Так, в 2006 г. высокоскоростной оптический когерентный томограф впервые был применен для сканирования сосудов макулярной зоны сетчатки, а в 2007 г. и хориоидеи [5–7]. До появления технологии ОКТ такого рода визуализация данных структур без применения дополнительных методов визуализации не представлялась возможной. Постоянное совершенствование технологии ОКТ способствовало появлению в 2014 г. нового метода исследования в офтальмологии — ОКТ-ангиографии, позволяющей с одинаковой чувствительностью регистрировать поперечный и аксиальный кровоток на всей глубине сканирования. ОКТА объединяет возможности ОКТ с высоким разрешением с методикой неинвазивной ангиографии [7].

Принцип действия технологии ОКТА. ОКТА — современная модификация метода ОКТ, основой которой является технология *fourier-domain*, обладающая преимуществами по сравнению с технологией *time-domain*, применявшейся ранее в аппаратах ОКТ. Технология *time-domain* имела более низкую скорость сканирования, что делало получение ОКТА-изображений невозможным. В ряде аппаратов, таких как OPTOVUE, в настоящее время используется алгоритм декорреляционной амплитудной ангиографии с разделением спектра (*split-spectrum amplitude decorrelation angiography — SSADA*) [8]. Принцип амплитудной декорреляции основан на анализе разницы амплитуд зондирующего луча, отраженного/рассеянного от выбранной точки в исследуемом объеме сетчатки, полученных при первом и повторном сканировании. Амплитуда отраженного/рассеянного света сильнее варьирует от скана к скану только в точках, соответствующих проекции сосудов, где есть движение эритроцитов, на которых и происходит отражение/рассеяние луча. Оценка кровотока происходит на уровне поверхностного и глубокого сосудистых слоев сетчатки, а также слоя хориоидальных капилляров.

Поверхностный слой ОКТА внутренней сетчатки включает в себя сосуды ее поверхностного сосудистого сплетения, слоя ганглиозных клеток и сосудистую сеть в слое нервных волокон, начиная с 3 мкм ниже поверхности внутренней пограничной мембраны и до уровня 15 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя (рис. 1). Глубокий слой расположен ниже уровня 15 мкм внутреннего плексиформного слоя до уровня 70 мкм. В этот слой входят сосуды глубокого сосудистого сплетения, расположенные преимущественно во внутреннем ядерном слое и вблизи его границы с наружным плексиформным слоем. Слой наружной сетчатки располагается от уровня 70 мкм ниже внутреннего плексиформного слоя до уровня 30 мкм ниже поверхности пигментного эпителия сетчатки. Слой хориоидальных капилляров расположен между уровнями 30 и 60 мкм ниже поверхности пигментного эпителия сетчатки. Специальная программа, основанная на расчете индекса кровотока и плотности сосудистой сети, позволяет провести не только качественный, но и количественный анализ сосудистых изменений [7]. Параметры кровоснабжения диска зрительного нерва (ДЗН) оцениваются по протоколу *Angio Disc Quick Vue* с измерением плотности капилляров по всей площади ДЗН, его внутренней части, перипапиллярной области с проведением оценки плотности капилляров по квадрантам (рис. 2).

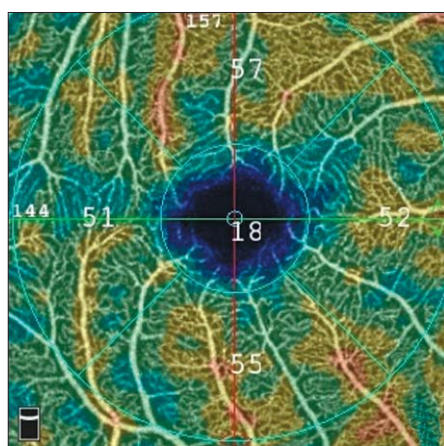


Рис. 1. Ангиоархитектоника парафовеальной зоны сетчатки поверхностного сосудистого сплетения в норме
Fig. 1. Normal angioarchitectonics of the parafoveal zone of the retinal superficial vascular plexus

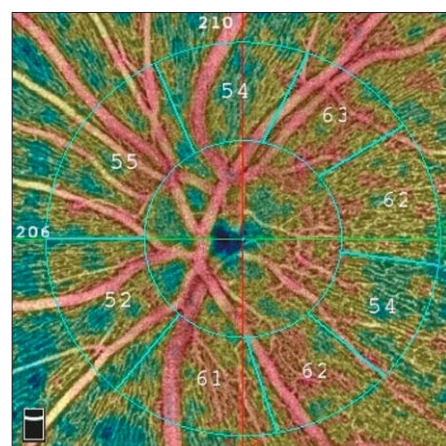


Рис. 2. Ангиоархитектоника перипапиллярной зоны сетчатки в норме
Fig. 2. Normal angioarchitectonics of the retinal peripapillary zone

Кроме того, преимуществами метода ОКТА является возможность его многократного применения и отсутствие необходимости использования флуоресцентных красителей. Получение трехмерного изображения и возможность количественной оценки глазного кровотока в сосудах сетчатки, перипапиллярных капилляров и хориоидеи на всей толщине позволяет не только визуализировать комплекс сосудов, но и измерять их площадь, определять форму, ветвистость, наличие анастомозов и петель. Таким образом, при обследовании методом ОКТА кровотоков сосудов сетчатки является «внутренним контрастом», что дает значительные преимущества по сравнению с методом флуоресцентной ангиографии (ФАГ), так как позволяет неинвазивно определять движение крови в сосудах сетчатки и хориоидеи и тем самым дает четкое представление о форме, размерах, структуре и локализации новообразованных сосудов при различной патологии и, в отличие от ФАГ, позволяет осуществлять неинвазивный мониторинг динамики патологического процесса *in vivo*. Неинвазивность метода исключает вероятность развития побочных эффектов и осложнений [8–10].

Для анализа изображений ОКТА важным является возможность оценить кровотоки в разных слоях сетчатки и сосудистой оболочки, что обеспечивает формирование трехмерного изображения. Кроме того, использование алгоритма амплитудно-декорреляционной ангиографии (SSADA) с расширенным спектром позволяет количественно оценить перфузию головки зрительного нерва и макулярной зоны сетчатки [11].

Создание технологии SWEPT-source в ОКТА-ангиографах последнего поколения стало возможным благодаря использованию специального узкополосного лазерного источника, способного перестраивать длину волны. Так, томограф DRI OCT Triton за счет способности менять длину волны в диапазоне 100 нм, а также за счет использования двойного балансного фотодетектора обладает на сегодняшний день уникальной скоростью сканирования в 100 тыс. А-сканов/с. Прибор принадлежит последнему поколению fourier-domain ОКТА, при этом спектральные компоненты кодируются не по пространственному ориентированию, а по времени. Излучение с длиной волны в 1050 нм лучше проникает в глуболежащие слои сетчатки, что позволяет достичь широкой области сканирования — 2,7 мм. Технология SWEPT-source позволяет проводить ОКТА в режиме ангиографии.

Спектр применения метода ОКТА в офтальмологии. ОКТА играет ведущую роль в диагностике патологии макулярной области, поскольку дает представление об этиопатогенезе поражения центральной зоны сетчатки. Французскими учеными методом ОКТА показан регресс макулярного отека в процессе лечения тромбоза центральной вены сетчатки, снижение средней плотности макулярного сосудистого сплетения [12]. Согласно результатам М.В. Будзинской и соавт. [13], ОКТА является высокоинформативным методом диагностики нарушений перфузии во всех сосудистых слоях центральной зоны сетчатки и микроваскулярных аномалий у пациентов с ретинальными венозными окклюзиями. Другие авторы отметили, что ОКТА позволяет визуализировать хориоретинальный кровоток при диагностике различных форм центральной серозной хориоретинопатии, оценить степень и характер структурных изменений сетчатки с учетом гемодинамических нарушений. Выявленные изменения ретинального пигментного эпителия и хориоидеи, являясь классификационными и прогностическими критериями заболевания, определяют эффективность лечебных мероприятий и функциональный прогноз заболевания [14].

Метод ОКТА позволяет с большой точностью оценить протяженность и морфологию хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) [15]. По сравнению с ОКТА применение технологии ОКТА дает высокоинформативное представление о наличии ХНВ, что играет решающую роль в определении тактики лечения пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации [16].

По результатам исследования С.Н. Тульцевой и соавт. [17] у больных с тромбозом центральной вены сетчатки при сравнении с непораженным глазом определяется значимое снижение плотности капилляров в поверхностном и глубоком капиллярных сплетениях, уменьшение flow area хориокапилляров и расширение фовеолярной аваскулярной зоны в глубоком капиллярном сплетении.

В доступной литературе встречаются единичные работы, посвященные применению ОКТА в офтальмоонкологии [18–26]. Так, описано использование метода при остеома хориоидеи, осложненной интратретинальным кровоизлиянием. В этом случае ФАГ оказалась неинформативной при диагностике субретинальной неоваскулярной мембраны над образованием из-за экранирующего ее субретинального кровоизлияния. Однако методом ОКТА был выявлен патологический сосудистый кровоток во внутренних слоях сетчатки, связанный с мембраной II типа [19]. Другие исследователи изучали макулярную зону у больных после брахитерапии увеальной меланомы и показали увеличение аваскулярной зоны и уменьшение парафовеолярной плотности капилляров в поверхностном и глубоком капиллярном сплетении даже при клиническом отсутствии макулопатии [20, 21]. Целью работы А. Valverde-Megías и соавт. [22] послужило исследование макулярной зоны у больных с меланомой и невусом хориоидеи: измерение толщины сетчатки в фовеа, площади поверхностной и глубокой аваскулярной зоны макулы, плотности поверхностного и глубокого сосудистых сплетений парамакулярной зоны пораженного и парного глаз. Авторы выявили, что у пациентов с невусом хориоидеи показатели пораженного и здорового глаз не различались [22]. В 2018 г. были представлены данные об особенностях диагностики феномена куполообразной макулы у пациентов с миопией средней и высокой степени и особенности дифференциальной диагностики данного феномена с гемангиомой хориоидеи методом ОКТА [25]. Таким образом, по мнению современных офтальмологов, ОКТА позволяет решить ряд диагностических проблем начальных новообразований хориоидеи, что дает возможность уточнить диагноз на ранних стадиях развития опухоли и провести своевременное адекватное органосохраняющее лечение [18].

Метод ОКТА является высокоинформативным в решении диагностических задач при общих заболеваниях. Показано, что для ангиоретинопатии при сахарном диабете (СД) I типа характерным является снижение парафовеолярной капиллярной перфузии глубокого сосудистого сплетения макулярной зоны [27]. По данным других специалистов, анализ фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ), основанный на оценке соотношения площади зоны отсутствия внутреннего ядерного слоя и площади ФАЗ на изображениях ОКТА, обладает большей диагностической ценностью и точностью в диагностике непролиферативной диабетической ретинопатии (ДР) при СД II типа по сравнению с традиционной оценкой площади ФАЗ [28]. ОКТА позволяет выявлять микрососудистые изменения в макулярной зоне при СД даже на самых ранних стадиях заболевания, когда на глазном дне еще отсутствуют проявления ДР. Наиболее ранним маркером изменений микроциркуляторного русла сетчатки при СД являются качественные и количественные изменения в ФАЗ и сни-

жение плотности капиллярной сети поверхностного сосудистого сплетения при площади сканирования 3×3 мм [27].

S. Bolukbasi и соавт. [29] продемонстрировали различные типы накоплений в слое ганглиозных клеток сетчатки при болезни Ниманна — Пика типа В, а также в слое нервных волокон сетчатки и субфовеолярной области с помощью мультимодальной визуализации. При ОКТА-сканировании показаны области капиллярного кровотока сетчатки в поверхностном сплетении, повышенная извилистость сосудов и деформированная ФАЗ [29]. В ряде сообщений отмечена значимость ОКТА в диагностике болезни Альцгеймера (БА) на доклинической стадии, а также важность обследования данных пациентов врачом-офтальмологом, так как у пациентов с БА хориоидея тоньше, чем в среднем в популяции. В исследовании маркер-положительных лиц в доклинической стадии БА показано увеличение площади средней ФАЗ с ее истончением, снижение общей толщины и слоя внутреннего сосудистого сплетения фовеолы. Таким образом, нейроны сетчатки при БА подвергаются дегенеративным изменениям раньше, чем наступит стадия когнитивных нарушений [30, 31].

Неоценимую важность метод ОКТА приобрел в диагностике микроциркуляторных нарушений при глаукоме. Современные исследователи получили возможность определить не только выраженность перфузионных нарушений макулярной зоны сетчатки и перипапиллярных капилляров, но и оценивать эффективность фармакологического воздействия гипотензивных препаратов, что позволит корректировать схему лекарственной терапии. Показана приоритетность изучения микроциркуляции в макулярной зоне методом ОКТА в ранней диагностике глаукомы любого типа [32]. По данным S. Philip и соавт., плотность сосудистого сплетения макулы при псевдоэксфолиативной глаукоме снижена в большей степени, чем при первичной открытоугольной глаукоме [33]. Y. Wang и соавт. [34] высказали предположение, что снижение индекса кровотока и плотности сосудов в перипапиллярной области может служить прогностическим критерием истончения слоя ганглиозных клеток сетчатки при глаукоме. Выявлено снижение индекса кровотока на $8,87 \pm 3,09$ % и показателя плотности сосудов макулярной зоны сетчатки на $2,61 \pm 1,50$ % в условиях гипероксии при глаукоме [35]. Авторы отмечают, что плотность перипапиллярных капилляров у пациентов с глаукомой также снижена, при этом диагностическая ценность перипапиллярной плотности капилляров выше, чем сосудистая плотность самого ДЗН и макулярной области. Гипоперфузионные участки совпадают топографически с истончениями слоя нервных волокон, при этом технология SWEPT-source ОКТ нагляднее демонстрирует истончение комплекса ганглиозных клеток и слоя нервных волокон, чем спектральная ОКТ. Таким образом, при глаукоме перспективна количественная оценка с помощью ОКТА макулярной зоны сетчатки, перипапиллярных капилляров и изменений слоя капилляров хориоидеи с дальнейшим применением автоматической сегментации хориоидеи. Эти данные демонстрируют целесообразность внедрения ОКТА в рутинную клиническую практику ведения пациентов с глаукомой в дополнение к компьютерной периметрии.

Метод спектральной ОКТА в последние 10 лет широко используется во всем мире для неинвазивной визуализации и клинической диагностики заболеваний глазного дна, в том числе при поражении зрительного нерва вследствие рассеянного склероза (РС) [36–39]. В 2019 г. нами было установлено, что при атрофии зрительного нерва (АЗН) вследствие РС имеется нарушение гемодинамики поверхностного сосудистого сплетения макулярной зоны сетчатки

и ДЗН по сравнению с возрастной нормой, что обусловлено снижением кровотока в центральной артерии сетчатки [40]. Наши наблюдения выявили гипоперфузию как звено патогенеза поражения микроциркуляторного русла при РС. В связи с этим всем пациентам с АЗН вследствие РС в курс комплексной консервативной терапии необходимо включать вазоактивные препараты [40].

Особенности и ограничения применения метода ОКТА в клинической практике. Применение ОКТА имеет определенные ограничения. Например, F. Pichi и соавт. [41] при изучении увеита показали, что, в отличие от обычной ФАГ, которая может динамически определять воспаление и утечку красителя из сосудов сетчатки, ОКТА позволяет неинвазивно обнаруживать хориоидальную неоваскуляризацию, которая осложняет течение увеита, а также идентифицировать и количественно определять гипоперфузию как проявление ишемии и/или воспалительной реакции. Авторы утверждают, что во избежание ошибок диагностики при оценке внутренних слоев хориоидеи с помощью ОКТА должны быть исключены блокирующие или скрывающие артефакты [41]. В проведенном нами ранее анализе сообщений о применении метода ОКТА и собственных наблюдений здоровых лиц молодого возраста указывается, что при оценке параметров ОКТА у пациентов с заболеваниями глазного дна следует учитывать несколько факторов, влияющих на заключение: 1) индивидуальные особенности общего и регионарного кровотока пациента, морфологическую вариабельность строения сетчатки [9, 38, 40]; 2) асимметрию кровотока между правым и левым глазами пациента; 3) артефакты, определяемые при исследовании методом ОКТ, которые могут влиять на параметры ангиомодуля [42].

Кроме того, существуют особенности анализа и интерпретации данных ОКТА. К ограничениям метода относят небольшое аксиальное разрешение, что не позволяет идентифицировать сосуды мелкого калибра, и малая зона сканирования, которая ограничивает выявление ишемии на периферии, наличие артефактов, таких как наложение двух капиллярных сплетений друг на друга или теней крупных сосудов поверхностного сплетения на глубокую капиллярную сеть. Эти ограничения необходимо учитывать при количественной оценке и интерпретации полученных результатов при обследовании пациентов с патологией глазного дна.

Перспективы применения ОКТА. На основании результатов исследования свойств оптического когерентного томографа-ангиографа нового типа, работающего на основе технологии SWEPT-source, сотрудниками кафедры офтальмологии факультета фундаментальной медицины МГУ им. М.В. Ломоносова было определено, что ее преимуществом является не только возможность детальной оценки состояния кровеносного русла во всех слоях сетчатки и перипапиллярных капилляров, но и хориоидеи. Технология SWEPT-source позволяет визуализировать все слои хориоидеи, а также в автоматическом режиме распознавать ее границы и строить карты с определением толщины в каждом секторе в проекции макулярной зоны сетчатки [43, 44]. Публикации последних лет показывают перспективность широкого внедрения технологии SWEPT-source в клиническую практику для анализа различных патологических состояний с вовлечением сосудистой оболочки глаза [45–52]. Основной тенденцией развития метода ОКТА в диагностической офтальмологии будет применение мультимодального подхода для оценки состояния глазного дна, включающего сочетанное применение микропериметрии и других визуализационных методов диагностики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ОКТА обеспечивает визуализацию и детализацию патологических изменений глазного дна на качественно более высоком уровне, чем предшествующие визуализационные технологии, в том числе благодаря применению новейшей технологии SWEPT-source. Вектором развития данного метода стало получение информации об ангиоархитектонике, начиная от слоя поверхностных сосудов до решетчатой пластинки, неинвазивная оценка перипапиллярного кровотока, гемоперфузии ДЗН и всех слоев хориоидеи. ОКТА в своем общеклиническом и научно-исследовательском значении — это универсальная высокоинформативная прогрессивная технология диагностики сосудистой патологии, применимая не только в офтальмологии, но и в других областях медицины.

Литература/References

1. Melamed S., Levkovitch-Verbin H. Laser scanning tomography and angiography of the optic nerve head for the diagnosis and follow-up of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1997; (2): 7–12. <https://doi.org/10.1097/00055735-199704000-00003>
2. Meyer C.H., Hoerauf H., Schmidt-Erfurth U., et al. Correlation of morphologic changes between optical coherence tomography and topographic angiography in a case of gyrate atrophy. *Ophthalmologie.* 2000; 97 (1): 41–6. <https://doi.org/10.1007/s003470050009>
3. Yannuzzi L.A., Ober M.D., Slakter J.S., et al. Ophthalmic fundus imaging: today and beyond. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 137 (3): 511–24. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2003.12.035>
4. Sander B., Larsen M., Thrane L., Hougaard J.L., Jorgensen T.M. Enhanced optical coherence tomography imaging by multiple scan averaging. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89 (2): 207–12. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.045989>
5. Makita S., Hong Y., Yamanari M., et al. Optical coherence angiography. *Opt. Express.* 2006; 14 (17): 7821–40. <https://doi.org/10.1364/oe.14.007821>
6. Yasuno Y., Hong Y., Makita S., et al. In vivo high-contrast imaging of deep posterior eye by 1-microm swept source optical coherence tomography and scattering optical coherence angiography. *Opt. Express.* 2007; 15: 6121–39. <https://doi.org/10.1364/oe.15.006121>
7. Шаимов Т.Б., Панова И.Е., Шаимов Р.Б. и др. Оптическая когерентная томография — ангиография в диагностике неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131 (5): 4–13. [Shaimov T.B., Panova I.E., Shaimov R.B., et al. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of neovascular age-related macular degeneration. *Vestnik oftal'mologii.* 2015; 131 (5): 4–13 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma201513154-12>
8. Lira R., Oliveira C., Marques M., Silva A., Pessoa C. Adverse reactions of fluorescein angiography: a prospective study. *Arquivos Brasileiros de Ophthalmologia.* 2007; 70 (4): 615–18. <https://doi.org/10.1590/s0004-27492007000400011>
9. Нойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Андрусякова Е.П. Параметры ОКТА-ангиографии макулярной зоны сетчатки и диска зрительного нерва у здоровых лиц молодого возраста. *Российская детская офтальмология.* 2019; 3: 38–42. [Ioyleva E.E., Krivosheeva M.S., Andrusyakova E.P. Parameters OCT-angiography of the macular area of the retina and optic nerve in healthy young people. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya.* 2019; 3: 38–42 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2019-3-38-42>
10. Yia Y., Tan O., Tokayer J., et al. Split — spectrum amplitude decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt. Express.* 2012; 20 (4): 4710. <https://doi.org/10.1364/OE.20.004710>
11. Lumbroso B., Huang D., Yia Y., Fujimoto J.A., Rispoli M. *Clinical guide to Angio-OCT.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publ.; 2015.
12. Sellam A., Glacet-Bernard A., Coscas F., et al. Qualitative and quantitative follow-up using optical coherence tomography angiography of retinal vein occlusion treated with anti-VEGF: Optical Coherence Tomography Angiography follow-up of retinal vein occlusion. *Retina.* 2017; 37 (6): 1176–184. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001334>
13. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Михайлова М.А. и др. Изменения центральной зоны глазного дна при ретинальных венозных окклюзиях по данным оптической когерентной томографии — ангиографии. *Вестник офтальмологии.* 2016; 132 (5): 15–22. [Budzinskaya M.V., Shelankova A.V., Mikhaylova M.A., et al. Analysis of changes in central macular thickness based on optical coherence tomography angiography findings in retinal vein occlusion. *Vestnik oftal'mologii.* 2016; 132 (5): 15–22 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132515-22>
14. Жукова С.И., Злобина А.Н., Юрьева Т.Н., Шуко А.А. Оптическая когерентная томография сетчатки в оценке хориоретинального кровотока у больных с центральной серозной хориоретинопатией. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2016; 15: 4 (60): 39–47. [Zhukova S.I., Zlobina A.N., Iureva T.N., Shchuko A.A. Optical coherence tomography in assessment chorioretinal blood flow

in patients with central serous chorioretinopathy. *Regionarnoye krovoobrashcheniye i mikrotsirkulyatsiya.* 2016; 15; 4 (60): 39–47 (in Russian)]. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2016-15-4-39-47>

15. Чибрикова Ю.А., Мельникова Ю.А. Оценка эффективности интравитреального введения афлиберцепта при неоваскулярной форме ВМД с помощью ангиоОКТ. *Бюллетень медицинских интернет-конференций.* 2019; 9 (1): 10. [Chibrikova Yu.A., Melnikova Yu.A. Evaluation of the effectiveness of intravitreal administration of aflibercept in the neovascular form of AMD using angio-OCT. *Bulletin of Medical Internet Conferences.* 2019; 9 (1): 10 (in Russian)].
16. Вирста А.М., Каменских Т.Г., Нугаева Н.Р., Колбнев И.О., Гилева Е.В. Флюоресцентная ангиография и оптическая когерентная томография с ангиографией глазного дна у пациентов с «влажной» формой возрастной макулярной дегенерации. *Саратовский научно-медицинский журнал.* 2017; 13 (2): 345–9. [Virsta A.M., Kamenskikh T.G., Nugaeva N.R., Kolbenev I.O., Gileva E.V. Fluorescent angiography and optical coherence tomography with angiography of the ocular fundus in patients with “the wet” form of an age-related macular degeneration. *Saratov Journal of Medical Scientific Research.* 2017; 13 (2): 345–9 (in Russian)].
17. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Руховец А.Г., Титаренко А.И. Информативность ОКТА-ангиографии в сочетании с исследованиями регионарной гемодинамики при окклюзии вен сетчатки. *Офтальмологический вестник.* 2017; 10 (2): 40–8. [Tultseva S.N., Astakhov Y.S., Rukhovets A.G., Titarenko A.I. Diagnostic value OF oct-angiography AND regional hemodynamic assessment in patients with retinal vein occlusion. *Oftal'mologicheskiye vestniki.* 2017; 10 (2): 40–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17816/OV10240-48>
18. Нероев В.В., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А. Оптическая когерентная томография — ангиография в диагностике начальной меланомы и ограниченной гемангиомы хориоидеи. *Вестник офтальмологии.* 2018; 134 (3): 4–18. [Neroev V.V., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Okhotsimskaya T.D., Fadeeva V.A. Role of optical coherence tomography angiography in diagnostics of early choroidal melanoma and circumscribed choroidal hemangioma. *Vestnik oftal'mologii.* 2018; 134 (3): 4–18 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma201813434>
19. Szelog J.T., Bonini Filho M.A., Lally D.R., de Carlo T.E., Duker J.S. Optical Coherence Tomography Angiography for detecting choroidal angiography secondary to choroidal osteoma. *Ophthalmic Surg. Lasers Imaging Retina.* 2016; 47 (1): 69–72. <https://doi.org/10.3928/23258160-20151214-10>
20. Shields C.L., Say E.A., Samara W.A., 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>
21. Say E.A., Samara W.A., Khoo C.T., et al. Parafoveal capillary density after plaque radiotherapy for choroidal melanoma: Analysis of eyes without radiation maculopathy. *Retina.* 2016; 36 (9): 1670–8. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001085>
22. Valverde-Megias A., Say E.A., Ferenczy S.R., Shields C.L. Differential macular features on optical coherence tomography angiography in eyes with choroidal nevus and melanoma. *Retina.* 2017; 37 (4): 731–40. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001233>
23. Maloca P., Gyger C., Hasler P.W. A pilot study to image the vascular network of small melanocytic choroidal tumors with speckle noise-free 1050-nm swept source optical coherence tomography (OCT choroidal angiography). *Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology.* 2016; 254 (6): 1201–10. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3259-9>
24. Veverka K.K., Abou Chehade J.E., Iezzi R.Jr., Pulido J.S. Noninvasive grading of radiation retinopathy: The Use of Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina.* 2015; 35 (11): 2400–10. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000844>
25. Мелихова М.В., Гацу М.В. Феномен куполообразной макулы. *Офтальмологические ведомости.* 2018; 11 (1): 71–7. [Melikhova M.V., Gats M.V. Dome-shaped macula phenomenon. *Ophthalmology Journal.* 2018; 11 (1): 71–7 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17816/OV11171-77>
26. Pechauer A., Jia Y., Liu L., et al. Optical Coherence Tomography Angiography of peripapillary retinal blood flow response to hyperoxia. *Invest. Ophthalmol Vis Sci.* 2015; 56 (5): 3287–91 (in Russian)]. <https://doi.org/10.1167/iov.15-16655>
27. 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): 751–55. <https://doi.org/10.1111/aos.13404>
28. Нероев В.В., Охоцимская Т.Д., Фадеева В.А. Оценка микрососудистых изменений сетчатки при сахарном диабете методом ОКТА-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)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-40-45>
29. Bolukbasi S., Dogan C., Kiykim E., et al. Multimodal imaging including optical coherence tomography angiography in patients with type B Niemann–Pick disease. *Int. Ophthalmol.* 2019; 39 (11): 2545–52. <https://doi.org/10.1007/s10792-019-01102-y>
30. Белодурин А.Д. Перспективы диагностики доклинической стадии болезни Альцгеймера врачами-офтальмологами. *Вестник Совета молодых ученых и*

- специалистов Челябинской области. 2018; 2 (3): 84–7. [Belodurina A.D. Prospects for the diagnosis of pre-clinical Alzheimer's disease by ophthalmologists. Vestnik Soveta molodykh uchenykh i spetsialistov Chelyabinskoy oblasti. 2018; 2 (3): 84–7 (in Russian)].
31. O'Bryhim B.E., Apte R.S., Kung N., Coble D., Van Stavert G.P. Association of preclinical Alzheimer Disease with Optical Coherence Tomographic Angiography findings. JAMA Ophthalmol. 2018; 136 (11): 1242–48. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.3556>
 32. Курешева Н.И., Трубилина А.В., Маслова Е.В. Оптическая когерентная томография — ангиография и паттерн-электроретинография в ранней диагностике глаукомы. Новости глаукомы. 2017; 1: 66–9. [Kuryseva N.I., Trubilina A.V., Maslova E.V. Optical coherence tomography-angiography, pattern electroretinography in the early diagnosis of glaucoma. Glaucoma News. 2017; 1: 66–9 (in Russian)].
 33. Philip S., Najafi A., Tantraworasin A., et al. Macula vessel density and foveal avascular zone parameters in exfoliation glaucoma compared to primary open-angle glaucoma. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2019; 60 (4): 1244–53. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-259>
 34. Wang Y., Bower B.A., Izatt J.A., Tan Ou., Huang D. In vivo total retinal blood flow measurement by Fourier domain Doppler optical coherence tomography. J. Biomed. Opt. 2007 Jul-Aug; 12 (4): 041215. doi: 10.1117/1.2772871
 35. Samara W.A., Say E.A., Khoo C.T., et al. Correlation of foveal avascular zone size with foveal morphology in normal eyes using optical coherence tomography angiography. Retina. 2015; 35 (11): 2188–95. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000847>
 36. Lanzillo R., Cennamo G., Criscuolo C., et al. Optical coherence tomography angiography retinal vascular network assessment in multiple sclerosis. Mult. Scler. J. 2018; 24 (13): 1706–14. <https://doi.org/10.1177/1352458517729463-2017>
 37. Spain R.I., Liu L., Zhang X., et al. Optical coherence tomography angiography enhances the detection of optic nerve damage in multiple sclerosis. Br. J. Ophthalmol. 2018; 102 (4): 520–24. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310477>
 38. Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. Оценка диагностической и дифференциально-диагностической значимости методов спектральной оптической когерентной томографии и микропериметрии у пациентов со зрительными нарушениями вследствие рассеянного склероза. Российский офтальмологический журнал. 2020; 13 (3): 21–9. [Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E. Evaluation of the diagnostic and differential diagnostic value of SOCT and microperimetry methods in patients with visual disturbances due to multiple sclerosis. Russian ophthalmological journal. 2020; 13 (3): 21–9 (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-21-29>
 39. Wang X., Jia Y., Spain R., et al. Optical coherence tomography angiography of optic nerve head and parafovea in multiple sclerosis. Br. J. Ophthalmol. 2014; 98 (10): 1368–73. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304547>
 40. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Андрусякова Е.П. Оптическая когерентная томография — ангиография в диагностике микроциркуляторных нарушений. Российская детская офтальмология. 2019; 4: 24–8. [Ioyleva E.E., Krivosheeva M.S., Andrusyakova E.P. Optical coherence tomography-angiography in the diagnosis of microcirculatory disorders. Rossiyskaya detskaya oftalmologiya. 2019; 4: 24–8 (in Russian)]. <https://doi.org/10.25276/2307-6658-2019-4-24-2>
 41. Pichi F., Sarraf D., Morara M., et al. Pearls and pitfalls of optical coherence tomography- angiography in the multimodal evaluation of uveitis. 2017; 7 (1): 20. <https://doi.org/10.1186/s12348-017-0138-z>
 42. Шпак А.А., Коробкова М.В. Артефакты оптической когерентной томографии. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (1): 75–80. [Shpak A.A., Korobkova M.V. Artifacts of optical coherence tomography. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (1): 75–80. (in Russian)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-1-75-80>
 43. Kaidonis G., Silva R.A., Sansilo S.R., Leng T. The superficial and deep retinal capillary plexus in cases of fovea plana imaged by spectral-domain optical coherence tomography angiography. Am. J. Ophthalmol. Case Rep. 2016; 25 (6): 41–4. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2016.09.007>
 44. Семенова Н.С., Ларичев А.В., Акопян В.С. Swept source — оптическая когерентная томография: обзор технологии. Вестник офтальмологии. 2020; 136 (1): 111–6. [Semenova N.S., Larichev A.V., Akopyan V.S. Swept source optical coherence tomography: a technology review. Vestnik oftalmologii. 2020; 136 (1): 111–6 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013601111>
 45. Бунашьева М.А., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Персонализированный анализ аваскулярной зоны с помощью оптической когерентной томографии — ангиографии. Офтальмологические ведомости. 2017; 10 (4): 32–40. [Burnasheva M.A., Kulikov A.N., Maltsev D.S. Personalized analysis of foveal avascular zone with optical coherence tomography angiography. Oftalmologicheskiye vedomosti. 2017; 10 (4): 32–40 (in Russian)]. <https://doi.org/10.17816/OV10432-40>
 46. Ghasemi Falavarjani K., Tian J.J., Akil H., et al. Swept-source optical coherence tomography angiography of the optic disk in optic neuropathy. Retina. 2016; Suppl. 1: 168–77. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001259>
 47. Азнабаев Б.М., Мухамедеев Т.Р., Дибеев Т.И. Оптическая когерентная томография + ангиография глаза. Цветной атлас. Москва; 2015. [Azhabaev B.M., Muhamadeev T.R., Dibaev T.I. Optical coherent tomography + angiography of the eye. Color Atlas. Moscow; 2015 (in Russian)].
 48. Аникина М.А., Матненко Т.Ю., Лебедев О.И. Оптическая когерентная томография — ангиография: перспективный метод в офтальмологической диагностике. Практическая медицина. 2018; 3 (114): 7–10. [Anikina M.A., Matnenko T.Yu., Lebedev O.I. Optical coherence tomography — angiography: a promising method in the ophthalmological diagnostics. Prakticheskaya meditsina. 2018; 3 (114): 7–10 (in Russian)].
 49. Сафоненко А.Ю., Иойлева Е.Э. Современные технологии визуализации в диагностике патологии зрительного нерва. Практическая медицина. 2018; 3 (114): 156–60. [Safonenko A.Yu., Ioyleva E.E. Modern visualization technologies in diagnosing the optic nerve pathologies. Prakticheskaya meditsina. 2018; 3 (114): 156–60 (in Russian)].
 50. Гаврилова Н.А., Иойлева Е.Э., Гаджиева Н.С. и др. Диагностические возможности оптической когерентной томографии сетчатки при компрессии в хиазмально-селлярной области. Офтальмология. 2020; 17 (1): 5–12. [Gavrilova N.A., Ioyleva E.E., Gadzhieva N.S., et al. Diagnostic possibilities of Optical Coherent Tomography of the retina during compression in the chiasm-sellar region. Ophthalmology in Russia. 2020; 17 (1): 5–12 (in Russian)]. <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-5-12>
 51. Ioyleva E., Krivosheeva M. Analysis of the localization of demyelinating plaques in patients with optic nerve atrophy due to multiple sclerosis. Neuro-Ophthalmology. 2019; 43 (1): 158–59. <https://doi.org/10.1080/01658107.2019.1608780>
 52. Ioyleva E., Kabanova E., Krivosheeva M. Measurement of macular ganglion cell-innerplexiform layer with spectral-domain optical coherence tomography in patients with optic nerve head drusen and papilledema. Acta Ophthalmologica. 2018; 96 (261): 55.

Вклад авторов в работу: М.С. Кривошеева — идея, концепция и написание обзора; Е.Э. Иойлева — консультирование и окончательное редактирование текста.

Author's contribution: M.S. Krivosheeva — concept, design and writing the review; E.E. Ioyleva — final editing of the review.

Поступила: 06.05.2020. Переработана: 02.09.2020. Принята к печати: 02.09.2020

Originally received: 06.05.2020. Final revision: 02.09.2020. Accepted: 02.09.2020

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

ГБУЗ Московской области «Сергиево-Посадская районная больница», 141301, Московская область, Сергиев Посад, Новоугличское шоссе, д. 62а

Мария Сергеевна Кривошеева — канд. мед. наук, врач-офтальмолог хирургического отделения поликлиники

¹ ФГАУ НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова Минздрава России, Бескудниковский бульвар, д. 59а, Москва, 127486, Россия

² ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1, Москва, 127473, Россия

Елена Эдуардовна Иойлева — д-р мед. наук, ученый секретарь¹, профессор кафедры глазных болезней²

Для контактов: Мария Сергеевна Кривошеева, krivosheeva_ms@mail.ru

State Budgetary Healthcare Institution of the Moscow Region “Sergiev Posad District Hospital” 62a, Novougliceskoe shosse, Sergiev Posad, Moscow region, 141301, Russia

Maria S. Krivosheeva — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist of the surgical department of the polyclinic

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, 59a, Beskudnikovsky bul., Moscow, 127486, Russia

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

Elena E. Ioyleva — Dr. of Med. Sci., scientific secretary¹, professor of chair of ophthalmology²

Contact information: Maria S. Krivosheeva, krivosheeva_ms@mail.ru

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-96-102>



Влияние комбинации местных ингибиторов карбоангидразы и бета-адреноблокаторов на внутриглазное давление, зрительные функции и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой

Т.Н. Малишевская¹, Т.Н. Киселева¹, А.С. Власова², Е.К. Елисеева¹ ✉

¹ ФГБУ «НМИЦ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России, ул. Садовая Черногорязская, д. 14/19, Москва, 105062, Россия

² АНЧОО дополнительного профессионального образования «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

Оптимизация лекарственной терапии пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) является актуальной проблемой офтальмологии последних десятилетий. В обзоре рассмотрен вопрос о выборе местной гипотензивной терапии и эффективности применения фиксированной комбинации (ФК) дорзоламид/тимолол при ПОУГ. Поскольку снижение перфузионного давления глаза и нарушение регуляции локальной гемодинамики влияют на развитие и прогрессирование глаукоматозной оптической нейропатии, при назначении антиглаукоматозных препаратов или ФК гипотензивных средств рассматривают их влияние не только на внутриглазное давление (ВГД) и зрительные функции, но и на глазной кровоток. Результаты большинства исследований показывают, что гипотензивные и гемодинамические эффекты ФК дорзоламид/тимолол способствуют сохранению полей зрения у пациентов с ПОУГ, оказывая влияние на значимые факторы риска прогрессирования ПОУГ, такие как повышенное ВГД и дефицит кровотока в системе ретинальных и хориоидальных сосудов. Улучшение гемодинамических показателей на фоне местного гипотензивного лечения может рассматриваться как основа стабилизации зрительных функций, особенно при длительном хроническом течении заболевания.

Ключевые слова: глаукома; дорзоламид; тимолол; гемодинамика

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Для цитирования: Малишевская Т.Н., Киселева Т.Н., Власова А.С., Елисеева Е.К. Влияние комбинации местных ингибиторов карбоангидразы и бета-адреноблокаторов на внутриглазное давление, зрительные функции и гемодинамику глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 96-102. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-96-102>

Impact of combination of local carbonic anhydrase inhibitors and beta-blockers on intraocular pressure, visual functions and eye hemodynamics in primary open-angle glaucoma

Tatiana N. Malishevskaya¹, Tatiana N. Kiseleva¹, Anastasia S. Vlasova², Elena K. Eliseeva¹ ✉

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

² West Siberian Institute of postgraduate medical education, 5/11, Prokopija Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia
eliseevaek@ya.ru

Drug treatment optimization in primary open-angle glaucoma (POAG) is a topical issue of ophthalmology in recent decades. The review focuses on the choice of local hypotensive therapy and the effectiveness of a fixed combination (FC) of dorzolamide / timolol in glaucoma treatment. Since decreased perfusion eye pressure and disturbed regulation of local hemodynamics affect the development and progression of glaucomatous optical neuropathy, the use of anti-glaucomatous drugs or other hypotensive agents requires taking account of their effect on intraocular pressure (IOP), visual functions, and ocular blood flow. Most studies show that the hypotensive and hemodynamic effects of dorzolamide/timolol FC contribute to the preservation of visual fields in POAG patients by reducing significant risk factors for POAG progression, such as increased IOP and blood flow deficiency in the retinal and choroidal vessels. Improved hemodynamic parameters due to local hypotensive treatment can be considered as basis for visual function stabilization, especially in long-term chronic courses of the disease.

Keywords: glaucoma; dorzolamide; timolol; hemodynamics

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., Kiseleva T.N., Vlasova A.S., Eliseeva E.K. Impact of combination of local carbonic anhydrase inhibitors and beta-blockers on intraocular pressure, visual functions and eye hemodynamics in primary open-angle glaucoma. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 96-102 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-96-102>

Глаукома занимает ведущее место в структуре первичной инвалидности вследствие глазной патологии взрослого населения во всем мире, являясь основной причиной необратимой слепоты. В 2010 г. распространенность первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) и первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ) среди лиц в возрасте старше 40 лет составила 60,5 млн, в 2013 г. — 64,3 млн человек [1, 2]. Прогнозируемая численность больных глаукомой в мире к 2030 г. достигнет 95,4 млн, а к 2040 г. увеличится до 111,8 млн человек [3]. По мнению многих исследователей, значительная доля случаев глаукомы во всем мире остается недиагностированной или неоптимально управляемой [4–6].

В Российской Федерации (РФ) прослеживаются общемировые тенденции роста заболеваемости глаукомой и ее лидирующее положение среди причин, приводящих к необратимой слепоте. В 2019 г. в РФ зарегистрировано 1 338 242 больных глаукомой. Показатель общей заболеваемости глаукомой на 100 тыс. населения за 11 лет вырос на 24 %. Кроме того, за последние 10 лет отмечается рост первичного выхода на инвалидность вследствие глаукомы с 22 до 29 %. Практически во всех регионах России глаукома занимает 1-е место среди причин инвалидности вследствие офтальмопатологии [7, 8].

На сегодняшний день единственным доказанным и общепринятым лечением для снижения риска дальнейшего прогрессирования глаукомы является снижение внутриглазного давления (ВГД). Поэтому актуальной проблемой здра-

воохранения является оптимизация лекарственной терапии у пациентов с ПОУГ [9–11].

Общие принципы медикаментозной терапии любого заболевания, в частности ПОУГ в первой декаде XXI века строятся на основе «медицины доказательств» [12]. В ходе проведения больших многоцентровых исследований [13–15] было доказано, что снижение ВГД остается главным фактором стабилизации зрительных функций и препятствует прогрессированию глаукомной оптической нейропатии (ГОН). По данным исследования ранних проявлений глаукомы (Early Manifest Glaucoma Trial — EMGT, 1999) риск прогрессирования ГОН уменьшается на 10–13 % при понижении уровня ВГД на 1 мм рт. ст. [12]. Результатом этого исследования стала важная рекомендация: «давление цели» должно быть ниже, чем это было принято считать ранее, и его необходимо переоценивать в динамике, базируясь на скорости прогрессирования глаукомы в каждом конкретном случае.

Выбор местной гипотензивной терапии обычно начинается с определения «давления цели» с учетом всех факторов риска, имеющихся у больного глаукомой [9–11]. Терапия подразумевает назначение одного из препаратов первого выбора. В случае достижения «давления цели» наблюдение за пациентом продолжается с целью контроля офтальмотонуса, состояния диска зрительного нерва и зрительных функций. Если выбранный препарат хорошо переносится пациентом, но эффект недостаточен для достижения «давления цели» или отмечается прогрессирование заболевания, переходят к комбинированной терапии [9–11, 16].

Использование в комплексной терапии ПОУГ ингибиторов карбоангидразы (ИКА). В современных клинических рекомендациях отмечено, что чаще всего лечение ПОУГ, независимо от стадии, начинают с монотерапии аналогами простагландинов (ПГ), неселективными бета-адреноблокаторами (БАБ), агонистами альфа-адренергических рецепторов или местными ИКА. Однако у значительной части пациентов для достижения целевого уровня давления одного препарата бывает недостаточно, и режим лечения включает в себя 2 или более местных гипотензивных лекарственных средств разных классов [9–11, 16]. Основными критериями выбора комплекса препаратов являются эффективность и безопасность при длительном лечении, что позволяет значительно снизить риск дальнейшего прогрессирования ПОУГ [17, 18].

В 2009 г. Всемирная ассоциация по глаукоме выработала общую концепцию, согласно которой снижение перфузионного давления глаза, дефицит глазного кровотока и/или нарушения регуляции локальной гемодинамики влияют на развитие ГОН у больных ПОУГ. Изучению сосудистых факторов риска при глаукоме посвящено большое число проспективных исследований, которые позволили установить влияние патологических изменений глазного кровотока на патогенез этого заболевания и прогрессирование глаукоматозного поражения зрительного нерва [19–23]. Эта проблема является крайне важной, поскольку влияние нормализации или улучшения состояния глазного кровотока на сохранение полей зрения при ПОУГ остается до конца не изученным.

Ухудшение зрительных функций при прогрессировании глаукомы статистически достоверно коррелирует с уровнем ВГД и дефицитом кровотока в сосудах, кровоснабжающих сетчатку и зрительный нерв. В исследованиях M. Satilmis и соавт. [24] подтверждена достоверная взаимосвязь между прогрессированием дефектов полей зрения и снижением показателей линейной скорости кровотока в ретробульбарных сосудах ($p < 0,004$).

Таким образом, использование лекарственных препаратов, положительно влияющих на гемоперфузию глаза, является весьма перспективным направлением в патогенетической терапии ПОУГ [25, 26].

Согласно данным литературы, системные ИКА могут оказывать вазодилатирующий эффект и улучшать ретинальный кровоток [27, 28]. Препараты этой группы используются для снижения ВГД у пациентов с глаукомой более 50 лет [29].

Дорзоламид 2 % был первым актуальным местным ИКА для лечения повышенного ВГД, одобренным для клинического применения в 1995 г. Управлением по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA). Второй местный ИКА — бринзоламид 1 % стал доступен в Соединенных Штатах в 1998 г., а во многих европейских странах — в 1999 г.

Терапевтическое действие местных ИКА связано со способностью избирательно угнетать активность карбоангидразы — фермента, катализирующего процесс гидратации углекислого газа и дегидратации угольной кислоты. Непосредственно в тканях глаза были обнаружены изоферменты карбоангидразы СА-I, СА-II и СА-IV, которые различаются по своим кинетическим свойствам, распределению в тканях и субклеточной локализации. Так, в цилиарном теле и сетчатке выделен только изофермент СА-II [30, 31]. Этот изофермент катализирует образование цилиарным телом гидрокарбонат-иона, метаболизируемого активной АТФ-азой с переносом ионов и воды в заднюю камеру глаза. При ингибировании карбоангидразы цилиарного тела снижается продукция гидрокарбонат-иона, работа активной АТФ-азы и перенос ионов и воды, т. е. секреция водянистой влаги в заднюю камеру глаза [32]. Многие исследования

показали, что ингибирование изофермента СА-II глаза в значительной степени снижает уровень секреции водянистой влаги и, соответственно, уровень ВГД как в здоровых, так и в глаукомных глазах [33–35].

Дорзоламид и бринзоламид обладают одинаковой аффинностью к рецептору СА-II, но аффинность дорзоламида к рецептору СА-IV в 6,5 раза выше [36, 37]. Таким образом, дорзоламид является мощным ингибитором СА-IV, снижающим продукцию внутриглазной жидкости. Дорзоламид обладает высокой местной адсорбцией с максимальной проницаемостью через роговицу и склеру и имеет в 1,4 раза большее сродство к рецепторам карбоангидразы IV типа, чем бринзоламид, а это значит, что для ингибирования 50 % рецепторов к СА-IV потребуется в 1,4 раза меньшая концентрация дорзоламида [34, 37–39].

Сравнение отдаленных эффектов дорзоламида 2 % и бринзоламида 1 % и их комбинаций с тимололом малеатом 0,5 % на внутриглазное давление и глазной кровотоков у пациентов с ПОУГ. Местные гипотензивные препараты, такие как ИКА, показали многообещающие результаты в отношении снижения ВГД и улучшения гемодинамики в сосудах глаза. Возникает вопрос, могут ли влиять ИКА на сохранение или улучшение полей зрения благодаря фармакологическому механизму, отличающемуся от такового при нормализации ВГД и связанному с увеличением кровотока в сосудах глаза. Имеются доказательства того, что эти изменения не зависят от уровня ВГД, но они недостаточны для четких выводов.

Большинство авторов показали, что дорзоламид 2 % [40–42] и бринзоламид 1 % [43, 44] в виде монотерапии или дополнительной к тимололу терапии хорошо переносятся и снижают ВГД. Эффективны и безопасны также их комбинации с неселективным бета-блокатором — тимололом малеатом 0,5 %. Однако, по данным регистрационных исследований, через 6 мес использования фиксированной комбинации (ФК) бринзоламида 1 % и тимолола малеата 0,5 % гипотензивный эффект ослабевает, в то время как ФК дорзоламид/тимолол продолжает эффективно снижать ВГД через 4 года от начала терапии [45, 46].

Прямых сравнений влияния на гемодинамику местных ИКА: дорзоламида и бринзоламида — не проводилось, современные клинические рекомендации по лечению ПОУГ не отдают предпочтения по данному критерию ни одному из этих препаратов. Имеется большое число публикаций, посвященных положительному влиянию дорзоламида 2 % на показатели гемодинамики глаза [27, 47–53], и сравнительно небольшое число исследований, где была проведена оценка влияния бринзоламида на глазной кровотоков у пациентов с глаукомой [54, 55].

В экспериментальном исследовании *in vivo* R. Kadam и соавт. [56] изучали фармакокинетику дорзоламида и бринзоламида в тканях глаза после однократного и многократного применения, а также их потенциальное влияние на гемоперфузию глаза. Сравнительная оценка распределения дорзоламида и бринзоламида в тканях глаза кроликов при однократном и многократном введении препаратов показала максимальную концентрацию дорзоламида (в 2–5 раз выше) во влаге передней камеры, склере, сетчатке, стекловидном теле и зрительном нерве по сравнению с бринзоламидом, что может свидетельствовать о потенциально более выраженном влиянии дорзоламида на глазной кровотоков. Ряд авторов связывают эти особенности с различиями в рН между бринзоламидом и дорзоламидом. Дорзоламид имеет более низкий уровень рН, равный 5,6 [30]. С учетом влияния уровня рН тканевой среды на увеличение притока крови при местных сосудистых реакциях сдвиг реак-

ции среды в сторону ацидоза (уменьшение показателя pH) способствует расширению сосудов благодаря повышению чувствительности гладкомышечных клеток к аденозину. Поэтому можно предположить улучшение глазного кровотока при инстилляциях дорзоламида. При местном применении этого препарата отмечается более значительное снижение уровня pH в конъюнктивальной полости и водянистой влаге, чем при применении латанопроста, пилокарпина или тимолола; среда водянистой влаги сохраняет кислые свойства и восстанавливается до нормы на протяжении около 8 часов [57]. Оказывая местное раздражающее действие за счет низкого pH, дорзоламид способствует ускорению кровотока в сосудах глаза [26]. В то же время экспериментальные исследования на изолированных бычьих глазах при спазме ретинальных артерий показали, что индуцированное дорзоламидом расширение сосудов наблюдается и при стабильном уровне pH [58].

М. Galose и соавт. [59] при изучении эффективности и переносимости терапии ФК дорзоламид/тимолол (pH = 5,6), бринзоламид/тимолол (pH = 7,2) установили, что, несмотря на разницу в pH препаратов группы ИКА и ожидаемую вследствие этого худшую переносимость дорзоламида, частота клинического успеха (достижение целевого ВГД и отсутствие дискомфорта) в группе бринзоламид/тимолол составила 86,5 % (32 из 37 пациентов) по сравнению с 94,4 % (34 из 36 пациентов) в группе дорзоламид/тимолол ($p < 0,001$). Однако имеются публикации, в которых исследователи отмечают предпочтение бринзоламида в составе фиксированной и нефиксированной комбинаций с тимололом по степени дискомфорта и переносимости лечения [60].

С точки зрения анализа отдаленных результатов лечения очень важным является снижение темпов прогрессирования глаукомы при применении той или иной группы местных гипотензивных средств. Результаты исследования В. Rajic и соавт. [61] продемонстрировали продолжительность гипотензивного эффекта ФК дорзоламид/тимолол и латанопрост/тимолол. К концу 4-го года наблюдения в обеих группах отмечалось статистически достоверное снижение ВГД (P_0) по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,001$), однако стабилизация глаукомного процесса, мониторинг которого авторы осуществляли при последовательных исследованиях поля зрения, была достигнута у 70,9 % больных, получавших ФК дорзоламид/тимолол, и лишь у 17,9 % пациентов, которым была назначена ФК латанопрост/тимолол [61].

Другие авторы изучали отдаленные результаты применения ФК дорзоламид/тимолол у 158 пациентов с ПОУГ (182 глаза) в течение 4 лет с добавлением других препаратов, снижающих ВГД, таких как аналоги простагландинов и бримонидин [46]. Пациенты были разделены на 3 группы. В 1-й группе пациенты получали ФК дорзоламид/тимолол, во 2-й группе к ФК были добавлены аналоги простагландинов, в 3-й группе — бримонидин. Данное ретроспективное, нерандомизированное клиническое исследование показало, что все схемы гипотензивного лечения способствовали снижению ВГД (более 30 % от исходного ВГД) в течение первого года с сохранением эффекта в течение последующего периода наблюдения. У пациентов, получавших ФК дорзоламид/тимолол с добавлением аналогов простагландинов, отмечалось наиболее выраженное снижение уровня ВГД в течение первого года (34,51 %), что имело дополнительные и долгосрочные преимущества.

В настоящее время небольшое число работ посвящено исследованию влияния местных антиглаукоматозных средств и их комбинаций на показатели глазного кровотока наряду с оценкой гипотензивной эффективности и прогрессирования ГОН.

А. Martinez, М. Sanchez [49] проанализировали данные, полученные в результате 4-летнего исследования применения комбинации дорзоламида и тимолола в исследуемой группе при сравнении с тимололом в контрольной группе. Под наблюдением находилось 40 пациентов (80 глаз), получавших в течение 6 последних месяцев инстилляцию тимолола 0,5 % в оба глаза. Дорзоламид 2 % был добавлен к схеме лечения пациентов с наибольшими дефектами полей зрения (40 глаз исследуемой группы). Пациенты с наименьшими изменениями полей зрения продолжали получать монотерапию 0,5 % раствора тимолола (40 глаз контрольной группы). На момент начала исследования ВГД было компенсировано в обеих группах. Однако после добавления дорзоламида к тимололу среднее ВГД в исследуемой группе снизилось с 19,18 до 18,12 мм рт. ст. После 48 мес терапии ФК дорзоламид/тимолол выявлено значительное улучшение гемодинамических показателей в ретробульбарных сосудах: увеличение конечной диастолической скорости кровотока в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС) и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА), а также снижение индекса периферического сопротивления в ГА и ЗКЦА. Для регистрации изменений полей зрения применялась периметрия с использованием 3 критериев: появление новых дефектов в поле зрения, усиление или расширение существующих дефектов. В исследуемой группе прогрессирование ухудшения полей зрения отмечалось у 17,5 %, в контрольной — у 40,0 % [49].

Таким образом, данное проспективное, одноцентровое, открытое интервенционное 4-летнее клиническое исследование позволило оценить продолжительность влияния 2 % раствора дорзоламида, дополненного 0,5 % раствором тимолола в виде инстилляций дважды в день, на уровень ВГД, состояние ретробульбарного кровотока и прогрессирование изменений поля зрения у больных ПОУГ. Авторы определили значительное снижение показателей прогрессирования глаукоматозного поражения глаз при назначении ФК дорзоламид/тимолол по сравнению с тимололом. Кроме того, в этом исследовании обнаружено, что дорзоламид с тимололом способствуют выраженному снижению ВГД и достоверному увеличению линейной скорости кровотока в ретробульбарных сосудах по сравнению с таковыми показателями при лечении тимололом. Следует отметить, что исследование имело ограничения, включающие дизайн (открытое исследование), обследование глаз с различной степенью поражения полей зрения и оценку результатов исследования обоих глаз. Риск потенциальной ошибки при систематизации результатов такого открытого исследования можно было снизить при проведении периметрии обоих глаз и цветового дуплексного сканирования ретробульбарных сосудов в условиях слепого клинического исследования. Несмотря на представленные ограничения этого исследования, А. Martinez, М. Sanchez [49] показали, что применение ФК дорзоламид/тимолол снижает в 58 % случаев относительный риск прогрессирования заболевания по сравнению с терапией тимололом.

Выявление клинически значимых факторов риска, вызывающих прогрессирование дефектов поля зрения у пациентов с ПОУГ, явилось основной целью другой работы А. Martinez, М. Sanchez [62]. В 5-летнем сравнительном исследовании авторы изучали частоту прогрессирования глаукомы в двух группах пациентов, которые помимо 0,5 % раствора тимолола малеата получали дорзоламид 2 % (1-я группа) и бринзоламид 1 % (2-я группа) [62]. Результаты этого проспективного рандомизированного одноцентрового исследования показали, что статистически значимыми предикторами прогрессирования поражения поля зрения

у пациентов с ПОУГ в течение 5-летнего периода являлись низким диастолическое артериальное давление (ДАД), системное лечение гипертонии, снижение линейной диастолической скорости кровотока и повышение вазорезистентности в ЗКЦА и ГА [62].

В другом рандомизированном клиническом исследовании доказано, что назначение ФК дорзоламида 2 % и тимолола 0,5 % при двукратном приеме способствовало значительному улучшению глазного кровотока у пациентов с ПОУГ [27]. Напротив, применение ФК бринзоламида 1 % и тимолола 0,5 % не оказывало существенного влияния на гемодинамику в сосудах глаза. Кроме того, у пациентов с ПОУГ отсутствовали статистически достоверные изменения параметров кровотока на фоне местных инстилляций 1 % раствора бринзоламида.

Д.Н. Ловпаче и соавт. [63] показали гипотензивный эффект ФК — дополнительное снижение ВГД (на 22,1 %) при комбинации аналога простагландина глаупроста 0,005 % с дорзоламидом, что позволило получить давление «низкой цели» с незначительным размахом суточных колебаний офтальмотонуса, необходимого для функциональной стабилизации глаукомы в далеко зашедшей стадии. У пациентов с начальной и развитой стадиями ПОУГ регистрировали достоверное увеличение показателей максимальной систолической и конечной диастолической скорости кровотока и нормализацию индекса вазорезистентности в ГА, ЦАС и ЗКЦА. В другом исследовании у 14 пациентов (20 глаз) с начальной и развитой стадиями ПОУГ при применении ФК дорзоламида 2 % и тимолола 0,5 % в течение 12 мес отмечена стабилизация процесса, подтверждаемая отсутствием отрицательной динамики морфометрических параметров зрительного нерва, показателей периметрии и гемодинамики глаза к концу периода наблюдения. С помощью транспальпебральной реоофтальмографии глаза и ОКТ-ангиографии не выявлено статистически достоверных изменений реографического коэффициента, а также показателей микроциркуляции хориоидеи и перипапиллярной сетчатки, что свидетельствовало о поддерживаемой трофике зрительного нерва на фоне эффективной гипотензивной терапии [64].

Многие клинические исследования показали прогрессивное влияние ФК дорзоламид/тимолол на прогрессирование ГОН. Однако лишь крупное мультицентровое рандомизированное клиническое исследование, включающее различные стадии глаукомы у пациентов в разных популяциях, позволит установить наиболее достоверное влияние улучшения гемодинамики в ретробульбарных сосудах глаза на развитие и прогрессирование глаукоматозного поражения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты большинства исследований подтверждают целесообразность применения ФК дорзоламид/тимолол в терапии глаукомы, обусловленную выраженным гипотензивным эффектом препаратов, а также их хорошей переносимостью. Наряду со стабилизацией остроты зрения, состоянием полей зрения и морфометрических показателей зрительного нерва при длительном применении ингибиторов карбоангидразы и ФК дорзоламид/тимолол у пациентов с ПОУГ отмечается увеличение показателей скорости кровотока в основных магистральных сосудах глаза (ГА, ЦАС, ЗКЦА). Гипотензивные и гемодинамические эффекты ФК дорзоламид/тимолол оказывают влияние на значимые факторы риска прогрессирования ПОУГ, такие как повышенное ВГД и дефицит кровотока в системе ретинальных и хориоидаль-

ных сосудов. Таким образом, улучшение гемодинамических показателей на фоне местного гипотензивного лечения может рассматриваться как основа стабилизации зрительных функций, особенно при длительном хроническом течении заболевания.

Литература/References

1. Delgado M.F., Abdelrahman A.M., Terahi M., et al. Management of glaucoma in developing countries: challenges and opportunities for improvement. Clinicoecon. Outcom. Res. 2019; 11: 591–604. doi:10.2147 / CEOR.S218277
2. Quigley H.A., Broman A.T. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. Br. J. Ophthalmol. 2006; 90: 262–7. doi:10.1136/bjo.2005.081224
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. Varma R., Lee P.P., Goldberg I., Kotak S. An assessment of the health and economic burdens of glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2011; 152 (4): 515–22. doi:10.1016/j.ajo.2011.06.004
5. Leite M.T., Sakata L.M., Medeiros F.A. Managing glaucoma in developing countries. Arq. Bras. Oftalmol. 2011; 74 (2): 83–4. doi:10.1590/S0004-27492011000200001
6. Chen P.P. Risk and risk factors for blindness from glaucoma. Curr. Opin. Ophthalmol. 2004; 15 (2): 107–11. doi:10.1097/0005735-200404000-00009
7. Нероев В.В., Киселева О.А., Бессмертный А.М. Основные результаты мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. Российский офтальмологический журнал. 2013; 6 (3): 4–7. [Neroev V.V., Kiseleva O.A., Bessmertny A.M. The main results of a multicenter study of epidemiological features of primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. Russian ophthalmological journal. 2013; 6 (3): 4–7 (in Russian)].
8. Нероев В.В., Михайлова Л.А. Офтальмологическая заболеваемость в России. В кн. Аветисов С.Э., Егоров Е.А., Мошетова Л.К., Тахчиди Х.П., ред. Офтальмология. Национальное руководство. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2018: 15–9. [Neroev V.V., Mikhailova L.A. Ophthalmological morbidity in Russia. In: Avetisov S.E., Egorov E.A., Moshetova L.K., Takhchidi Kh.P., eds. Ophthalmology. National Guidelines. Moscow: Geotar-Media; 2018: 15–9 (in Russian)].
9. Glaucoma: diagnosis and management. Methods, evidence and recommendations. London: NICE; 2017. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng81>
10. 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., Erichev V.P., eds. National Glaucoma Guidelines for Practitioners. 4th Edition, corrected. Moscow: Geotar-Media; 2019 (in Russian)].
11. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma (4th Edition). Savona: PubliComm; 2014.
12. Kalouda P., Keskinen C., Anastasopoulos E., Topouzis F. Achievements and limits of current medical therapy of glaucoma. Dev. Ophthalmol. 2017; 59: 1–14. doi:10.1159/000458482
13. AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS), 7: the relationship between control of intraocular pressure and visual field deterioration. Am. J. Ophthalmol. 2000; 130 (4): 429–40. doi: 10.1016 / s0002-9394 (00) 00538-9
14. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., et al. for the EMGT Group. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. Ophthalmology. 2007; 114 (11): 1965–72. doi:10.1016/j.ophtha.2007.03.016
15. Gordon M.O., Beiser J.A., Brandt D., et al. The Ocular Hypertension Treatment Study: baseline factors that predict the onset of primary open angle glaucoma. Arch. Ophthalmology. 2002; 120: 714–20; discussion 829–30. doi:10.1001 / archophth.120.6.714
16. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика и лечение первичной открытоугольной глаукомы». Доступны на: <https://www.kormed.ru/articles/normativno-pravovye-akty/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya-po-ofthalmologii/pdf/glaukoma.pdf> [Federal Clinical Guidelines “Diagnostics and treatment of primary open-angle glaucoma”. Available at: [https://www.kormed.ru/articles/normativno-pravovye-akty/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya-po-ofthalmologii/pdf/glaukoma.pdf](https://www.kormed.ru/articles/normativno-pravovye-akty/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya/klinicheskie-rekomendatsii-protokoly-lecheniya-po-ofthalmologii/pdf/glaukoma.pdf) (in Russian)].
17. Drance S., Anderson D., Schulzer M. Risk factors for progression of visual field abnormalities in normal tension glaucoma. Am. J. Ophthalmol. 2001; 131: 699–708. doi:10.1016/S0002-9394(01)00964-3
18. Konstas A.G., Papapanos P., Tersis I., et al. Twenty-four hour diurnal curve comparison of commercially available latanoprost 0.005 % versus the timolol

- and dorzolamide fixed combination. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1357–60. doi:10.1016/S0161-6420(03)00404-4
19. *Hayreh S.S.* Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 1994; 5: 26–35.
 20. *Chung H.S., Harris A., Kagemann L., et al.* Peripapillary retinal blood flow in normal tension glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 1999; 83: 466–9. doi:10.1136/bjo.83.4.466
 21. *Grunvald J.E., Piltz J., Hariprasad S.M., Dupont J., Maguire M.G.* Optic nerve blood flow in glaucoma: effect of systemic hypertension. *Am. J. Ophthalmol.* 1999; 127: 516–22. doi:10.1016/S0002-9394(99) 00028-8
 22. *Harris A., Sergott R.C., Spaeth G.L., et al.* Color Doppler analysis of ocular vessel blood velocity in normal-tension glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 15(118): 642–9. doi:10.1016/S0002-9394(14)76579-1
 23. *Rankin S.A., Walman B.E., Bukley A.R., Drance S.W.* Color Doppler imaging and analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 1994; 119 (6): 685–93. doi:10.1016/S0002-9394(14)72771-0
 24. *Satilmis M., Orgul S., Doubler B., et al.* Rate of progression of glaucoma correlates with retrobulbar circulation and intraocular pressure. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135: 664–9. doi:10.1016/S0002-9394(14)72771-0
 25. *Harris A., Jonescu-Cuyppers C.P.* The impact of glaucoma medication on parameters of ocular perfusion. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2001; 12 (2): 131–7. doi:10.1097 / 00055735-200104000-00009
 26. *Costa V.P., Harris A., Stefansson E., et al.* The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog. Retin. Eye Res.* 2003; 22 (6): 769–805. doi:10.1016/S1350-9462(03)00064-8
 27. *Martinez A., Manuel S.A.* Comparison of the Long-Term effects of Dorzolamide 2 % and Brinzolamide 1 %, each added to Timolol 0.5 %, on retrobulbar hemodynamics and intraocular pressure in open-angle glaucoma patients. *Journ. of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2009; 25 (3): 239–48. doi:10.1089/jop.2008.0114
 28. *Barnes G.E., Li B., Dean T., et al.* Increased optic nerve head blood flow after 1 week of twice daily topical brinzolamide treatment in Dutch-belted rabbits. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 44: 131–40. doi:10.1016/S0039-6257(99)00124-1
 29. *Becker B.* Decrease in intraocular pressure in a man by a carbonic anhydrase inhibitor, Diamox. *Am. J. Ophthalmol.* 1954; 37 (1): 13–5. doi:10.1016/0002-9394(54)92027-9
 30. *Dobbs P.C., Epstein D.L., Anderson P.J.* Identification of isoenzyme C as the principal carbonic anhydrase in human ciliary processes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1979; 18 (8): 867–70. doi:10.1073/pnas.88.7.2716
 31. *Hageman G.S., Zhu X.L., Waheed A., Sly W.S.* Localization of carbonic anhydrase IV in a specific capillary bed of the human eye. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1991; 88 (7): 2716–20. doi:10.1073/pnas.88.7.2716
 32. *Macknight A.D., McLaughlin C.W., Peart D., et al.* Formation of the aqueous humor. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27 (1–2): 100–6. doi: 10.1046 / j. 1440-1681. 2000. 03208.x
 33. *Carpioli J.* The ciliary epithelia and aqueous humor. In: Moses R., ed. In: *Adlers Physiology of the Eye*. Madrid; 1992: 228–47.
 34. *Wang R.F., Serle J.B., Podos S.M., Surgure M.F.* MK-507 (1-671,152), a topically active carbonic anhydrase inhibitor, reduces aqueous humor production in monkeys. *Arch. Ophthalmol.* 1991; 109 (7): 1297–9. doi:10.1001 / archophth.1991.01080090123036
 35. *Yamazaki Y., Miyamoto S., Sawa M.* Effect of MK-507 on aqueous humor dynamics in normal human eyes. *Jpn. J. Ophthalmol.* 1994; 38 (1): 92–6.
 36. *Sugrue M.F., Harris A., Adamsons I.* Dorzolamide hydrochloride: a topically active, carbonic anhydrase inhibitor for the treatment of glaucoma. *Drugs Today*. 1997; 33 (5): 283–98. doi:10.1358/dot.1997.33.5.430476
 37. *Stams T., Chen Y., Boriack-Sjodin P.A., et al.* Structures of murine carbonic anhydrase IV and human carbonic anhydrase II complexes with brinzolamide: molecular basis of isoenzyme-drug discrimination. *Protein Sci.* 1998; 7 (3): 556–63. doi:10.1002/pro.5560070303
 38. *Sugrue M.F.* Pharmacological and ocular hypotensive properties of topical carbonic anhydrase inhibitors. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000; 19 (1): 87–112. doi:10.1016/S1350-9462(99)00006-3
 39. *Louis DeSantis.* Preclinical Overview of Brinzolamid. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 4 (2): 119–30. doi:10.1016/S0039-6257(99)00108-3
 40. *Adamsons I.A., Polis A.B., Ostrov C.S., et al.* Two-year safety study of dorzolamide as monotherapy and with timolol and pilocarpine. *Dorzolamide Safety Study Group. J. Glaucoma.* 1998; 7 (6): 395–401.
 41. *Boyle J., Ghosh K., Gieser D., Adamsons I.* A randomized trial comparing the dorzolamide–timolol combination given twice daily to monotherapy with timolol and dorzolamide. *Dorzolamide–Timolol Study Group. Ophthalmology*. 1998; 105 (10): 1945–51. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91046-6
 42. *Clineschmidt C., Williams R., Snyder E. Adamsons I.A.* A randomized trial in patients inadequately controlled with timolol alone comparing the dorzolamide–timolol combination to monotherapy with timolol or dorzolamide. *Dorzolamide–Timolol Combination Study Group. Ophthalmology*. 1998; 105 (10): 1952–59. doi: 10.1016/S0161-6420(98)91047-8
 43. *March W., Ochsner K.* The longterm safety and efficacy of brinzolamide 1.0% (Azopt) in patients with primary open-angle glaucoma or ocular hypertension. *The Brinzolamide Long-term Therapy Study Group. Am. J. Ophthalmol.* 2000; 129 (2): 136–43. doi: 10.1016/S0002-9394(99)00343-8
 44. *Shall K.* The efficacy and safety of brinzolamide 1% ophthalmic suspension (Azopt) as a primary therapy in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Surv. Ophthalmol.* 2000; 44: 155–62. doi:10.1016/S0039-6257(99)00107-1
 45. *Assessment report for Azarga International Nonproprietary Name: brinzolamide/timolol Procedure No. EMEA/H/C/000960* Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/azarga-epar-public-assessment-report_en.pdf
 46. *Hartinez A., Matkin C., Prada D., Mancilla-Vences R.* A4-year retrospective study of add-on therapy to the fixed combination of dorzolamide/timolol for the treatment of POAG. *J. Ophthalmol.* 2014; 7 (2): 330–34. doi:10.3980 / j. issn. 2222-3959. 2014. 02. 25
 47. *Martinez A., Sanchez M.* Predictive value of color Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2005; 83: 716–23. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x
 48. *Martinez A., Sanchez M.* A comparison of the effects of 0.005 % latanoprost and fixed combination dorzolamide/timolol on retrobulbar haemodynamics in previously untreated glaucoma patients. *Curr. Med. Res. Opin.* 2006; 22 (1): 67–73. doi:1185/030079906X80215
 49. *Martinez A., Sanchez M.* Effects of dorzolamide 2% added to timolol maleate 0.5% on intraocular pressure, retrobulbar blood flow, and progression of visual field damage in patients with primary open-angle glaucoma: a single-centre, 4-year, open-label study. *Clin. Ther.* 2008; 30 (6): 1120–34. doi:10.1016 / j. clinthera. 2008. 06. 006
 50. *Avunduk A.M., Sari A., Akyol N. et al.* The 1-month effects of topical betaxolol, dorzolamide and apraclonidine on ocular blood flow velocities in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2001; 215 (5): 361–65. doi:10.1159/000050886
 51. *Galassi F., Sodi A., Renieri G., et al.* Effects of timolol and dorzolamide on retrobulbar haemodynamics in patients with newly diagnosed primary open-angle glaucoma. *Ophthalmologica*. 2002; 216 (2): 123–28. doi:10.1159/000048311
 52. *Janulovicieni I., Harris A., Kagemann L., et al.* A comparison of the effects of dorzolamide/timolol fixed combination versus letterpress in intraocular pressure and pulsatile ocular blood flow in primary open-angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol. Scandinavica*. 2004; 82 (6): 730–37. doi:10.1111/j.1600-0420.2004.00358.x
 53. *Fuchsjager-Mayrl G., Wally B., Rainer G., et al.* Effect of dorzolamide and timolol on ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2005; 89 (10): 1293–7. doi:10.1136 / bjo. 2005. 067637
 54. *Kaup M., Plange N., Niegel M., et al.* Effects of brinzolamide on ocular haemodynamics in healthy volunteers. *Br. J. Ophthalmol.* 2004; 88: 257–62.
 55. *Siesky B., Harris A., Cantor L., et al.* A comparative study of the effects of brinzolamide and dorzolamide on retinal oxygen saturation and ocular microcirculation in patients with primary open-angle glaucoma. *Br. J. Ophthalmol.* 2008; 92 (4): 500–4.
 56. *Kadam R.S., Jadhav G., Ogidigben M., Kompella U.B.* Ocular pharmacokinetics of dorzolamide and brinzolamide after single and multiple topical dosing: implications for effects on ocular blood flow *Drug. Metab. Dispos.* 2011; 39 (9): 1529–37. doi: 10.1124/dmd.111.040055
 57. *Vogel A., Beck S., Schwenn O., et al.* Reproducibility of measurement of ocular pulse amplitude and intraocular pressure using SmartLens. *Ophthalmologe*. 2001; 98 (10): 944–9. doi:10.1007/s003470170041
 58. *Josefsson A., Sigurdsson S.B., Bang K., Eysteinnsson T.* Dorzolamide induces vasodilatation in isolated pre-contracted bovine retinal arteries. *Exp. Eye Res.* 2004 Feb; 78 (2): 215–21. doi: 10.1016/j.exer.2003.11.010
 59. *Galose M., Elsaied H., Macky T., Fouad P.H.* Brinzolamide/timolol versus dorzolamide/timolol fixed combinations: A hospital-based, prospective, randomized study. *Indian J Ophthalmol.* 2016; 64 (2): 127–31. doi:10.4103/0301-4738.179718
 60. *Manni G., Denis P., Chew P., et al.* The safety and efficacy of brinzolamide 1%/timolol 0.5% fixed combination versus dorzolamide 2%/timolol 0.5% in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Journal of glaucoma*. 2009; 18 (4): 293–300. doi:10.1097/IJG.0b013e3181818f434
 61. *Pajic B., Pajic-Eggspuehler B., Hafliger I.O.* Comparison of the effects of dorzolamide/timolol and latanoprost/timolol fixed combinations upon intraocular pressure and progression of visual field damage in primary open-angle glaucoma. *Curr. Med. Res. Opin.* 2010; 26 (9): 2213–19. doi:10.1185/03007995.2010.508702
 62. *Martinez A., Sanchez M.* Predictive value of color Doppler imaging in a prospective study of visual field progression in primary open-angle glaucoma. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2005; 83 (6): 716–23. doi:10.1111/j.1600-0420.2005.00567.x
 63. *Ловначев Д.Н., Киселева Т.Н., Рамазанова К.А.* Опыт применения аналога простагландина препарата Глаупрост 0,005 % при лечении первичной

открытоугольной глаукомы. Возможности его комбинации с другими препаратами. Российский офтальмологический журнал. 2012; 5 (1): 42–5. [Loypache D.N., Kiseleva T.N., Ramazanova K.A. The use of Glauprost 0,005%, a prostaglandin analogue, in the treatment of patients with primary open angle glaucoma and its potentials for combined therapy. Russian ophthalmological journal. 2012; 5 (1): 42–5 (in Russian)].

64. Киселева О.А., Иомдина Е.Н., Бессмертный А.М. и др. Оценка влияния аналогов простагландина и комбинации ингибитора карбоангидразы с β -блокатором

на глазной кровотоке у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. Вестник офтальмологии. 2019; 135 (4): 70–7. [Kiseleva O.A., Iomdina E.N., Bessmertny A.M., et al. Evaluation of the effect of prostaglandin analogues and a carbonic anhydrase inhibitor/ β -blocker combination on the ocular blood flow in patients with primary open-angle glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2019; 135 (4): 70–7 (in Russian)]. doi:10.17116/oftalma201913504170

Вклад авторов в работу: Т.Н. Малишевская — разработка концепции и дизайна исследования, сбор материала, написание статьи; Т.Н. Киселева — научное редактирование, финальная подготовка статьи к публикации; А.С. Власова — сбор и обработка данных литературы, написание статьи; Е.К. Елисеева — анализ данных литературы, редактирование статьи.

Author's contribution: T.N. Malishevskaya — design and concept of the study, clinical examinations, writing the article; T.N. Kiseleva — editing and final preparation of the article, A.S. Vlasova — literary data collection and processing, writing the article, E.K. Eliseeva — literary data analysis, article editing.

Поступила: 18.02.2021. Переработана: 28.02.2021. Принята к печати: 02.03.2021
Originally received: 18.02.2021. Final revision: 28.02.2021. Accepted: 02.03.2021

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

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

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

Татьяна Николаевна Киселева — д-р мед. наук, профессор, начальник отдела ультразвуковых исследований

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

АНЧОО дополнительного профессионального образования «Западно-Сибирский институт последипломного медицинского образования», ул. Прокопия Артамонова, д. 5/11, Тюмень, 625051, Россия

Анастасия Сергеевна Власова — ассистент кафедры офтальмологии

Для контактов: Елена Константиновна Елисеева,
eliseevaek@ya.ru

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

Tatiana N. Malishevskaya — Dr. of Med. Sci., head of the department of analytics, <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

Tatiana N. Kiseleva — Dr. of Med. Sci., professor, head of ultrasound diagnostic department, <https://orcid.org/0000-0002-9185-6407>

Elena K. Eliseeva — Cand. of Med. Sci., researcher of ultrasound diagnostic department, <https://orcid.org/0000-0002-8099-592X>

West Siberian Institute of postgraduate medical education, 5/11, Prokopija Artamonova St., Tyumen, 625051, Russia

Anastasia S. Vlasova — assistant professor, chair of ophthalmology and optometry, <https://orcid.org/0000-0002-6835-3393>

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

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-103-109>



Прогностические факторы функциональных результатов хирургии идиопатических (первичных) эпимакулярных мембран: морфология наружных и внутренних слоев макулы. Часть 3

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 третьей части обзора (первую часть см. РОЖ 2020; 13 (2): 99–104, вторую часть см. РОЖ 2020; 13 (4): 105–110) рассматривается структура наружных и внутренних слоев макулы, выявляемая при оптической когерентной томографии в норме, их патоморфология при эпимакулярных мембранах (ЭММ) и ее влияние на состояние зрительных функций при ЭММ.

Ключевые слова: эпимакулярная мембрана; наружные слои сетчатки; фоторецепторы; внутренние слои сетчатки; эктопия внутренних слоев сетчатки; оптическая когерентная томография; 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: морфология наружных и внутренних слоев макулы. Часть 3. Российский офтальмологический журнал. 2021; 14 (2): 103-9. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-103-109>

Prognostic factors of functional results of surgery for idiopathic (primary) epimacular membranes: morphology of outer and inner layers of the macula. Part 3

Sergei G. Toropygin✉, Stanislava V. Nazarova✉, Haijan Dawarah, Alexander N. Maslov

Tver State Medical University, 4, Sovetskaya St., Tver, 170100, Russia
doctorop@mail.ru

The third part of the review (for the first part, see ROJ 2020; 13 (2): 99–104, for the second part — ROJ 2020; 13 (4): 105–110) discusses the structure of the outer and inner layers of normal macula in optical coherence tomography, their pathomorphology as well as its impact on the state of visual functions in epimacular membranes (EMM).

Keywords: epimacular membrane; outer foveal layers; photoreceptors; inner foveal layers; ectopic inner foveal layers; optical coherence tomography; 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: morphology of outer and inner layers of the macula. Part 3. Russian ophthalmological journal. 2021; 14 (2): 103-9 (In Russian). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-2-103-109>

1. *Зависимость функциональных результатов хирургического лечения эпимакулярных мембран (ЭММ) от морфологии наружных слоев сетчатки.* Впервые влияние целостности наружных слоев сетчатки на послеоперационную остроту зрения было показано с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) при макулярных отверстиях. Было продемонстрировано, что анатомическое закрытие макулярного отверстия сопровождается существенной прибавкой остроты зрения только при сохранении (точнее, восстановлении) структуры фоторецепторов. В противном случае функциональные результаты анатомически успешной (т. е. с закрытием) хирургии макулярных отверстий остаются низкими [1, 2].

1.1. *Фоторецепторы на ОКТ в норме.* Как на гистологическом срезе, так и на ОКТ фоторецепторы и пигментный эпителий принято именовать наружными слоями сетчатки. Изнутри кнаружи к фоторецепторам относятся: наружный плексиформный слой (зона контактов фоторецепторов с биполярными клетками), наружный ядерный слой (ядра палочек и колбочек), а также их наружные и внутренние сегменты. Линией разграничения между внутренними и наружными слоями сетчатки считают внутреннюю границу наружного плексиформного слоя. При этом внутренние слои сетчатки в фовеоле практически отсутствуют, так как в этой зоне нет ганглиозных клеток, а толщина остальных слоев здесь сведена к минимуму [3]. Необходимо также помнить, что если изображения внутренних слоев сетчатки при световой микроскопии и на ОКТ практически совпадают, то высокой корреляции в картине наружных слоев сетчатки при сравнении этих методов не наблюдается [4].

К сожалению, возможности современных аппаратов ОКТ, имеющих осевое разрешение в 5–8 мкм [5, 6], и даже ОКТ с ультравысоким разрешением в 2–3 мкм, которые используются в научных целях [5, 7], не позволяют визуализировать фоторецепторы как таковые. Анатомическое (а соответственно, и функциональное) состояние фоторецепторов макулярной зоны на ОКТ наиболее объективно отражают три горизонтальные гиперрефлективные линии, которые визуализируются в наружных слоях сетчатки: изнутри кнаружи — наружная пограничная мембрана (НПМ), зона эллипсоидов (EZ) и зона пересечения (IZ) [8, 9]. Качественнее всего эти линии прорисовываются на ОКТ в режиме шкалы серого, т. е. в черно-белом, а не в традиционном псевдоцветном изображении. Черно-белые снимки позволяют оценивать даже незначительные изменения в интенсивности серого цвета и выявлять детали, которые иначе можно пропустить [10, 11].

НПМ образована сетью волокон, которые являются апикальными отростками клеток Мюллера. Эти волокна располагаются на границе между основаниями (содержащими ядра) и внутренними сегментами фоторецепторов, механически плотно связывая последние между собой [8, 10, 12].

НПМ выполняет по отношению к фоторецепторам каркасную функцию, представляет собой полупроницаемую преграду для диффузии крупных молекул туда и обратно и, возможно, является частью гемато-офтальмического (ретиального) барьера [13, 14]. Эта мембрана отчетливо видна и при световой микроскопии [10].

EZ на ОКТ формируют митохондрии эллипсоидной части внутренних сегментов фоторецепторов [12]. Ранее EZ называлась IS/OS-линией (innersegment / outersegment junction) и считалась оптическим феноменом, возникающим в месте сочленения внутренних и наружных сегментов фоторецепторов [3, 15]. Поскольку в области фовеолы наружные сегменты колбочек имеют наибольшую длину, EZ-линия здесь несколько дальше удаляется от пигментного эпителия сетчатки (ПЭС), формируя *inverse umbro* (инвертированную

выпуклость). Именно поэтому гипоезогенная зона, соответствующая наружному сегменту колбочек, в фовеоле становится более широкой [3, 16, 17]. EZ-линия (в отличие от НПМ) не является механическим ретиальным барьером и не визуализируется при световой микроскопии [10].

В настоящее время предполагают, что interdigitation zone (IZ) образуется за счет чередования отростков ПЭС с наружными сегментами колбочек [12]. До этого IZ называли COST-линией (cone outer segment tips, кончики наружных сегментов колбочек); считалось, что на ОКТ она формируется за счет рассеивания света от кончиков наружных сегментов колбочек, которые, будучи более короткими, чем наружные отростки палочек, входят в контакт с микроворсинками клеток ПЭС, однако не достигают самих клеток [4, 8, 10, 18]. IZ отделена узкой гипорефлективной полоской от совокупного комплекса ПЭС и мембраны Бруха, объединенных на ОКТ в одну гиперэзогенную линию. IZ-линия отчетливо дифференцируется в норме лишь в 95 % случаев и только при использовании высокоскоростной спектральной ОКТ [4, 18, 19]. Так же, как и EZ-линия, IZ-полоска не дифференцируется на гистологическом срезе при световой микроскопии и не является каким-либо механическим ретиальным барьером [10].

Таким образом, считается, что НПМ на оптической томограмме отражает морфологическое состояние основной фоторецепторов, EZ-линия — внутренних сегментов, а IZ-полоска — наружных сегментов колбочек [12]. В норме все три описанные линии на ОСТ в макулярной зоне являются непрерывными (т. е. прослеживаются на всем протяжении) и имеют равномерную толщину [3, 8, 9].

1.2. *Морфологические изменения фоторецепторов на ОКТ при ЭММ.* Непрерывность и равномерность — свойства линий НПМ, EZ и IZ на ОКТ, которые страдают при развитии на внутренней поверхности макулы фиброглиальной пролиферации. Такие клинические наблюдения появились относительно недавно, лишь в конце 2000-х годов. Это связано с совершенствованием разрешающей способности коммерчески доступных аппаратов ОКТ, способных визуализировать тонкие гиперрефлективные линии наружных слоев сетчатки [20–23].

К сожалению, увеличение толщины сетчатки при ЭММ, а также возможные сопутствующие помутнения оптических сред ослабляют интенсивность сигнала от наружных слоев сетчатки. Это затрудняет выявление описанных выше линий, скрадывает их и искажает истинную интерпретацию томограммы [24, 25]. С другой стороны, существует мнение, что градация состояния этих гиперрефлективных линий не имеет значимой корреляции с толщиной центральной сетчатки [21].

В исследовании М. Shimozono и соавт. [22] описана последовательность повреждения НПМ, EZ и IZ-линий при идиопатических ЭММ. Установлено, что при развитии эпиретиальной пролиферации в первую очередь нарушается непрерывность IZ-линии, т. е. страдают наружные сегменты фоторецепторов. В более тяжелых случаях тракционной деформации сетчатки происходит повреждение EZ-линии, а затем и НПМ. Аналогичные наблюдения были сделаны и при другой патологии центральной сетчатки — возрастной макулярной дегенерации [26] и макулярных отверстиях [27, 28].

Таким образом, прослеживается некая иерархия устойчивости этих трех структур к повреждению: IZ-, EZ-линии и НПМ нарушаются, соответственно, при альтерации фоторецепторов легкой, средней и тяжелой степеней. Другими словами, нарушение IZ-линии при макулярной патологии является самым ранним и чувствительным маркером повреж-

дения фоторецепторов [22]. Все сказанное выше согласуется с морфологическими исследованиями, выполненными при отслойке сетчатки. Так, в эксперименте показано, что отслойка нейроэпителия приводит вначале к укорочению наружных сегментов, в то время как основания фоторецепторов строятся в последнюю очередь [29].

Замечено также, что репарация фоторецепторов происходит в обратной последовательности. Так, после успешного закрытия макулярных отверстий вначале восстанавливается целостность НПП, затем EZ- и наконец IZ-линии [30]. Что касается ЭММ, то после их удаления реставрация EZ возможна исключительно в зоне с интактной НПП, а восстановление IZ — только под участками с неповрежденными EZ и НПП. Другими словами, целостность НПП (оснований фоторецепторов) является обязательным условием для реставрации сначала внутренних, а затем и наружных сегментов колбочек [22, 31].

В уже упомянутом исследовании M. Shimozono и соавт. [22] также выявлено, что успешное удаление ЭММ вместе с внутренней пограничной мембраной (ВПМ) в ранние сроки после операции в ряде случаев сопровождается некоторым ухудшением морфологии фоторецепторов на ОКТ. Так, если до операции дефекты IZ-линии выявлялись в 48 % случаях, а EZ-линия и НПП были интактны, то через месяц после удаления ЭММ разрывы IZ-линии обнаруживались уже у 70 % больных. Кроме того, у 10 % пациентов впервые возникали повреждения EZ-линии. Далее в динамике наблюдалось восстановление структуры фоторецепторов: через 6 мес после операции происходила реставрация IZ- и EZ-линий практически до исходных, предоперационных значений. Структура НПП в данном исследовании у всех пациентов оставалась интактной во все сроки наблюдения.

Более поздние работы [18, 32, 33] также выявили транзитный характер повреждения IZ-линии после удаления ЭММ. Подтверждено, что дефект IZ-линии увеличивался через месяц после операции, после чего следовала ее постепенная репарация. Так, в ретроспективном исследовании K. Cho и соавт. [33] до операции и в сроки 1, 3 и 6 мес после нее средняя величина дефекта IZ в центре макулы диаметром 3 мм составила 418 ± 138 , 474 ± 158 , 353 ± 112 и 199 ± 97 мкм соответственно. При этом показано, что разрушение IZ коррелировало с пилингом ВПМ, а не ЭММ. Предполагают, что тракции, возникающие именно при удалении ВПМ, приводят к дезинтеграции наружных сегментов фоторецепторов с ПЭС и, соответственно, к повреждению целостности линии IZ. Способность фоторецепторов к репарации после удаления ЭММ по данным ОКТ показана также и в ряде других исследований [20, 21, 23].

1.3. Влияние патоморфологии фоторецепторов на ОКТ на зрительные функции при ЭММ. Наблюдения последних лет показали достоверную прямую зависимость остроты зрения при ЭММ от анатомического состояния колбочек макулярной зоны [20–23, 34–36].

В исследовании M. Shimozono и соавт. [22] ретроспективно прослежены 50 случаев с идиопатическими ЭММ. Так, если через месяц после (фако-) витректомии средняя острота зрения пациентов составила 0,71 при дефектах IZ-линии в 70 % и EZ-линии в 10 % случаев, то спустя 6 мес — уже 0,8 при уменьшении повреждений IZ- и EZ-линий до 54 и 4 % случаев соответственно. Относительно высокая (в среднем 0,53) острота зрения до операции объяснялась альтерацией у этих пациентов только IZ-линии, т. е. отсутствием грубых изменений фоторецепторов. Однако предоперационное состояние IZ-линии не имело значимой корреляции с остротой зрения до хирургии, что,

по мнению авторов, связано с наличием у части пациентов катаракты.

В более ранней работе Y. Mitamura и соавт. [21] изучали зависимость зрительных функций после (фако-) витректомии у 70 пациентов с идиопатическими ЭММ от состояния EZ-линии. При этом НПП и IZ-линия на ОКТ не анализировались. Если до операции у больных с интактной EZ-линией средняя острота зрения составляла 0,52, то при полностью разрушенной линии в макулярной зоне — лишь 0,28. После операции отмечено достоверное улучшение анатомического состояния фоторецепторов. Так, если до операции неповрежденная EZ-линия выявлялась в 47 %, то через 3 и 6 мес после операции — в 66 и 75 % глаз соответственно. Наблюдалась прямая зависимость: средняя острота зрения достоверно повышалась у пациентов с сохраненной или восстановленной EZ-линией почти до 0,9 и оставалась практически прежней в глазах, где репарация фоторецепторов не происходила.

Схожие результаты получены и в других работах. Так, предоперационное разрушение EZ достоверно коррелировало с более низкой финальной остротой зрения [23, 35, 36], тогда как восстановление EZ ассоциировалось с повышением остроты зрения после хирургии [34]. В то же время зависимости между состоянием НПП до операции и финальной остротой зрения не выявлено [34, 36]. Вероятно, это связано с тем, что НПП при эпимакулярной пролиферации повреждается минимально или не повреждается вовсе.

В исследовании K. Cho и соавт. [33] в сроки 3 и 6 мес после операции состояние IZ-линии значимо коррелировало с остротой зрения. При этом финальная (спустя 6 мес после хирургии) острота зрения достоверно зависела от протяженности дефекта IZ до операции. В то же время какой-либо взаимосвязи степени выраженности метаморфозисов от состояния IZ не было найдено.

Таким образом, показано, что как пред-, так и послеоперационная острота зрения у пациентов с ЭММ коррелирует с состоянием гиперрефлективных линий (EZ- и IZ-) наружных слоев сетчатки. Восстановление на ОКТ непрерывности этих линий сопровождается повышением остроты зрения, тогда как низкие зрительные функции наблюдаются при их разрушении [20–23, 33, 34, 36].

2. Зависимость функциональных результатов хирургического лечения ЭММ от морфологии внутренних слоев сетчатки. Несмотря на доказанную зависимость качества зрительных функций от статуса фоторецепторов при ЭММ [20–23, 34–36], объяснить снижение остроты зрения при эпимакулярной пролиферации лишь состоянием наружных слоев сетчатки не представляется возможным. Нередки случаи, когда при интактных макулярных фоторецепторах при идиопатической ЭММ у пациента выявляется сниженная острота зрения [37–39].

Как следует из определения, приведенного выше, ЭММ — это патология, изначально развивающаяся на внутренней поверхности макулы [40, 41]. Поэтому очевидно, что в первую очередь при ЭММ страдают именно внутренние слои центральной сетчатки [18]. Тем не менее с точки зрения хронологии в исследованиях с ОКТ-контролем вначале был сделан акцент на повреждениях при ЭММ наружных слоев сетчатки и их влияние на прогноз лечения этого заболевания [21, 23, 35]. Первые работы, показавшие корреляцию изменений внутренних слоев сетчатки со зрительными функциями при эпимакулярной пролиферации, появились лишь недавно, в 2012–2014 гг. [42, 43].

2.1. Внутренние слои сетчатки на ОКТ в норме. Основными морфологическими элементами внутренних слоев сетчатки являются второе и третье звенья нейронов —

биполярные и ганглиозные клетки. Как при гистологическом исследовании, так и на ОКТ, изнутри кнаружи к внутренним слоям сетчатки относят: ВПМ, слой нервных волокон, слой ганглиозных клеток, внутренний плексиформный слой (зона контактов ганглиозных и биполярных клеток) и внутренний ядерный слой (ядра биполяров). Как уже было сказано, линией разграничения между внутренними и наружными слоями сетчатки считают внутреннюю границу наружного плексиформного слоя или наружную границу внутреннего ядерного слоя, что одно и то же [3, 44].

К сожалению, разрешение современных аппаратов ОКТ еще не позволяет визуализировать ВПМ [3], имеющую толщину 2,5 мкм и менее [45] и плотно прилежащую к слою нервных волокон. Последний является самой гиперрефлексивной структурой внутренних слоев сетчатки и состоит из аксонов ганглиозных клеток. Его толщина увеличивается по мере приближения к диску зрительного нерва [3]. Слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой на ОКТ менее экзогенны; граница между ними едва различима даже в норме при выполнении спектральной ОКТ высокого разрешения. Напротив, внутренний ядерный слой гипорефлексивен, и обе его границы, как внутренняя (с внутренним плексиформным слоем), так и наружная (с наружным плексиформным слоем), отличаются четкостью и регулярностью [46].

В норме толщина внутренней сетчатки значимо больше во внутреннем круге макулярной карты ETDRS, чем во внешнем. Сегментация при ОКТ показывает, что каждый из ее слоев (нервных волокон, ганглиозных клеток, внутренний плексиформный и внутренний ядерный), кроме ВПМ, в обоих кругах карты образует так называемый С-паттерн. Это значит, что толщина слоев практически симметрична по вертикали (в верхних квадрантах), но существенно различается по горизонтали. При этом разрыв С-паттерна находится на стороне, противоположной папилломакулярному пучку. Иначе говоря, перечисленные слои статистически толще в назальных квадрантах макулярной карты, чем в темпоральных. Что касается фовеа, то здесь внутренние слои сетчатки центростремительно уменьшаются по толщине, сходя практически на нет в ее центре [47].

Толщина внутренних слоев сетчатки имеет негативную корреляцию с возрастом. Известно, что зрительный нерв формируют примерно 1,0–1,2 млн аксонов ганглиозных клеток. Согласно одному гистологическому исследованию [48], средняя возрастная физиологическая потеря составляет около 5000 аксонов в год, другому [49] — 0,3–0,6 % ежегодно от их общего количества. С помощью спектральной ОКТ было подтверждено, что в среднем в макуле внутренняя сетчатка в норме становится тоньше на 0,2 мкм в год [47].

Хорошо известна также отрицательная корреляция толщины внутренней сетчатки, выявляемой при ОКТ, с длиной переднезадней оси [50, 51]. Однако это, вероятно, связано не с истинным уменьшением толщины внутренних ретинальных слоев, а с оптическим искажением площади сканируемой области при миопической рефракции [52].

Помимо рефлексивности (экзогенности) и толщины, при анализе состояния внутренних слоев сетчатки на ОКТ оценивают их структуру. В частности, для этого К. Cho и соавт. [33] предложили *inner-retinal irregularity index* (IRII, индекс иррегулярности внутренних слоев сетчатки). Индекс рассчитывается как отношение длины границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями к длине ПЭС в меридианах, проходящих через центр 3-мм круга макулярной карты EDTRS. Как сказано выше, в норме описанная граница регулярна [33, 46], а ее длина лишь мини-

мально превышает длину ПЭС. Поэтому в здоровых глазах IRII стремится к единице и составляет $1,035 \pm 0,013$ [33].

2.2. Морфологические изменения внутренних слоев сетчатки на ОКТ при ЭММ. Толщина внутренних слоев сетчатки при идиопатических ЭММ изучена лишь в нескольких работах последних лет. Показано, что эпимакулярная пролиферация приводит к увеличению толщины внутренних слоев сетчатки [37–39, 42, 43, 53–56].

При этом отек сетчатки в настоящее время считают лишь второстепенным механизмом увеличения ее толщины при ЭММ. Основную роль отводят механической деформации макулы за счет центростремительной тракции ее внутренних слоев со стороны мембраны, что подтверждается следующими клиническими наблюдениями. Во-первых, при идиопатических ЭММ не всегда наблюдается формирование кистозных полостей, заполненных трансудатом — признаком хронического макулярного отека [39]. Во-вторых, толщина сетчатки, как правило, не возвращается к нормальной даже в отдаленные сроки после удаления ЭММ [57]. Возможно, это связано также с молекулярными реакциями, опосредованными через мюллеровские клетки, страдающие при эпимакулярной пролиферации [37]. Наконец, в-третьих, эффективность интравитреального применения кортикостероидов и ингибиторов ангиогенеза с противоотечной целью в ходе хирургии ЭММ, к сожалению, оставляет желать лучшего [58].

А. Govetto и соавт. [37] показали, что развитие ЭММ приводит к центростремительному тракционному смещению в основном двух слоев внутренней сетчатки: внутреннего ядерного и внутреннего плексиформного. Авторы назвали этот феномен *ectopic inner foveal layers* (EIFL, эктопия внутренних фовеальных слоев) и описали четыре стадии прогрессирования ЭММ в зависимости от состояния внутренних слоев сетчатки. Так, если в I стадии фовеальное вдавление еще не страдает, то во II — тракция со стороны ЭММ приводит к его исчезновению. В III стадии развивается эктопия внутренних слоев — EIFL, а в IV все это завершается потерей структуры макулы. При этом факт эктопии внутренних ретинальных слоев при ЭММ подтверждается и ОКТ-ангиографией. Показано, что возникновение EIFL сопровождается уменьшением площади фовеолярной аваскулярной зоны за счет центростремительного смещения поверхностного и глубокого макулярных капиллярных сплетений¹.

Таким образом, по А. Govetto и соавт. [37], толщина внутренних слоев сетчатки в центре фовеа остается нормальной и неизменной на I и II стадиях развития ЭММ и увеличивается за счет появления EIFL на III и IV стадиях процесса. Дальнейшие исследования этого коллектива авторов [38] показали, что удаление ЭММ приводит к значимому уменьшению средней величины EIFL как на III, так и IV стадии развития ЭММ. В ретроспективном анализе 111 случаев снижение EIFL наблюдалось в течение всех 12 мес наблюдения, но максимально — в первые полгода после операции. Вместе с тем отмечено, что, к сожалению, удаление ЭММ в большинстве случаев не сопровождается полным устранением EIFL. Так, к финалу (12-му месяцу) послеоперационного наблюдения EIFL той или иной величины выявлялась в 91 % случаев.

Веще одном ретроспективном исследовании [43] изучали толщину слоя ганглиозных клеток и внутреннего плекси-

¹ Аналогичные наблюдения в отношении уменьшения площади фовеолярной аваскулярной зоны за счет центростремительного смещения поверхностного и глубокого макулярных капиллярных сплетений при ЭММ проведены и Y. Kim и соавт. [53].

формного слоя на 62 глазах с идиопатическими ЭММ. Было также показано, что максимальное уменьшение толщины этих двух слоев происходит в течение первого полугодия после удаления ЭММ. В последующие же 6 мес снижение толщины внутренних слоев фовеа носило недостоверный характер.

Подобные результаты получены и в отношении толщины комплекса ганглиозных клеток (совокупность слоев нервных волокон, ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя) при ЭММ. В двух ретроспективных исследованиях [53, 56] показано достоверное снижение толщины комплекса ганглиозных клеток через 6 мес после удаления ЭММ.

Помимо увеличения толщины фовеа, сокращение ЭММ приводит и к тракционной деформации границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями сетчатки. Таким образом, увеличивается ее длина относительно протяженности ПЭС, а соответственно, и величина вышеописанного IRII [18, 33].

В исследовании К. Cho и соавт. [33] прослежена динамика изменения IRII у пациентов, оперированных по поводу идиопатической ЭММ. Если до хирургии IRII в среднем составлял $1,254 \pm 0,086$, то уже спустя месяц после операции — $1,174 \pm 0,070$, 3 мес — $1,151 \pm 0,067$ и 6 мес — $1,125 \pm 0,054$, т. е. показано, что IRII прогрессивно уменьшается после удаления ЭММ вследствие устранения тракции и, соответственно, регресса деформации внутренних слоев сетчатки, при этом максимальное снижение индекса приходится на первый месяц после операции.

В более позднем ретроспективном анализе, выполненном этим коллективом авторов [18], изучена зависимость между величиной IRII и состоянием IZ-линии до и после хирургии идиопатических ЭММ. Пациенты (89 глаз) были разделены на две группы: без (57 %) и с дефектами IZ (43 %) до операции. Показано, что IRII значимо меньше у больных без повреждения IZ: $1,236 \pm 0,079$ против $1,308 \pm 0,089$ в глазах с IZ-дефектами. После удаления ЭММ величина IRII прогрессивно уменьшалась в обеих группах. При этом уже к 3-му месяцу после операции достоверное различие в IRII между группами исчезло ($1,122 \pm 0,061$ против $1,159 \pm 0,077$ соответственно) и оставалось таковым до окончания (6-го месяца) наблюдения ($1,122 \pm 0,058$ против $1,130 \pm 0,046$ соответственно).

Замечено также, что в группе с исходным IZ-дефектом восстановление этой линии к 6-му месяцу после хирургии наблюдалось у 58 % пациентов, т. е. в 42 % случаев репарация повреждения IZ так и не произошла. При этом если до операции достоверного различия в величине IRII между этими группами не было ($1,294 \pm 0,073$ против $1,312 \pm 0,081$ соответственно), то к 6-му месяцу обе группы по этому показателю значимо отличались ($1,123 \pm 0,048$ против $1,174 \pm 0,043$ соответственно) [18].

На основании вышеизложенного авторы полагают, что первично эпимакулярная пролиферация негативно влияет именно на внутренние слои сетчатки и только затем влечет за собой повреждение наружных слоев — фоторецепторов. Рассматриваются два возможных механизма трансформации повреждающего действия от внутренних слоев сетчатки к наружным. Первый — дальнейшее распространение тракционной деформации сетчатки изнутри кнаружи, т. е. простое механическое повреждение фоторецепторов. Второй — ретроградная транснейрональная дегенерация фоторецепторов вследствие нарушения их трофики [18] — патологический процесс, известный в нейроофтальмологии [59].

2.3. Влияние морфологических изменений внутренних слоев сетчатки на состояние зрительных функций при ЭММ.

В 2013 г. в обсервационном исследовании S. Joe и соавт. [42] впервые высказано предположение, что увеличение толщины внутренних слоев сетчатки может быть главным фактором, определяющим прогноз зрительных функций при идиопатических ЭММ. Авторами работы на 134 глазах показано, что острота зрения достоверно коррелировала ($r = 0,62$) с толщиной всех слоев в центре фовеа, однако еще большая зависимость ($r = 0,74$) наблюдалась с толщиной только внутренних слоев сетчатки. Отмечено, что острота зрения понижалась тогда, когда увеличивалась (более 75 мкм) именно толщина внутренних слоев сетчатки в центре фовеа вне зависимости от толщины всех ее слоев вместе взятых. Помимо ретроспективного характера, существенным ограничением исследования явилось то, что толщина сетчатки измерялась только в центре фовеа и лишь на одном горизонтальном линейном скане.

В ретроспективном исследовании E. Lee, H. Yu [43] на 62 пациентах изучена зависимость остроты зрения от толщины слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя после удаления идиопатических ЭММ. В исследование включали только глаза с интактным статусом фоторецепторов на ОКТ. Пациентов наблюдали 12 мес. Для анализа толщины указанных слоев использовалась макулярная карта с оригинальной модифицированной сеткой: кольцо, приплюснутое по вертикали, с внутренним диаметром $0,6 \times 0,5$ мм и внешним $2,4 \times 2,0$ мм, разбитое на 6 секторов. Диаметр кольца был выбран таковым потому, что в норме слой ганглиозных клеток и внутренний плексиформный слой имеют в нем максимальную толщину. Авторами показано, что у пациентов, имеющих неповрежденные фоторецепторы, после удаления ЭММ финальная острота зрения значимо коррелирует с уменьшением толщины указанных слоев в модифицированном макулярном кольце. При этом другие слои внутренней сетчатки, к сожалению, не анализировались.

Еще в одном ретроспективном исследовании схожего дизайна, выполненном S. Park и соавт. [39] на 58 глазах, также прослежена корреляция функциональных результатов хирургии идиопатических мембран с толщиной слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя. Указанные слои анализировались в кольце с внутренним диаметром 0,5 мм и внешним 2,0 мм, разбитом на 6 секторов. Шесть месяцев наблюдения также показали, что финальная острота зрения находится в сильной зависимости как от пред-, так и постоперационной толщины внутренних слоев макулы. При этом отмечено, что автосегментация ретинальных слоев оказалась некорректной в 70 % наблюдений из-за выраженной деформации сетчатки, что заставило авторов исключить значительную часть пациентов из анализа. В обсервационном ретроспективном исследовании A. Govetto и соавт. [37] на 194 глазах с идиопатическими ЭММ показана значимая зависимость остроты зрения от стадии эктопии внутренних слоев макулы (EIFL). Если на I стадии средняя острота зрения практически не снижалась и составляла 0,95, то на II — 0,74, на III — 0,47 и IV — лишь 0,25. Помимо этого, острота зрения коррелировала с состоянием линии EZ, дефекты которой выявлялись на I стадии в 2,3 %, на II — в 11,4 %, на III — в 21,6 % и IV — в 75 % случаев.

В последующем ретроспективном исследовании авторского коллектива A. Govetto [38] изучены функциональные результаты хирургии 111 глаз с идиопатическими мембранами II, III и IV стадий. Пациенты наблюдались 12 мес после операции. Выявлено достоверное повышение остроты зрения на каждой стадии, однако разница по остроте зрения между стадиями к финалу наблюдения также осталась

статистически значимой. Так, у пациентов со II стадией ЭММ острота зрения улучшилась с предоперационной 0,54 до 0,87 через 12 мес после удаления мембраны, с III стадией — с 0,4 до 0,67 и с IV — с 0,27 до 0,49. Показано также, что толщина EIFL перед операцией, измеренная в центре фовеолы, сильно коррелировала с финальной остротой зрения. Авторы заключили, что эктопия внутренних слоев фовеа имеет существенное значение для прогноза функциональных результатов хирургии ЭММ.

Помимо толщины внутренних слоев макулы, изучено и влияние деформации границы между внутренним плексиформным и внутренним ядерным слоями на результаты хирургии ЭММ. В исследованиях К. Cho и соавт. [33] величина IRP значимо коррелировала как с остротой зрения, так и с выраженностью метаморфозий и до операции, и во все сроки наблюдения (до 6 мес) после удаления идиопатических мембран. Чем выше был IRP, тем ниже оценивалось состояние зрительных функций. При этом индекс, рассчитанный перед операцией, достоверно коррелировал с финальной остротой зрения [33]. Таким образом, показано, что IRP может быть также (как и EIFL) использован как высокочувствительный прогностический маркер, отражающий функциональный прогноз хирургии ЭММ [18, 33].

Литература/References

1. Kitaya N., Hikichi T., Kagokawa H., et al. Irregularity of photoreceptor layer after successful macular hole surgery prevents visual acuity improvement. *Am. J. Ophthalmol.* 2004; 138 (2): 308–10. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.03.004>
2. Villate N., Lee J.E., Venkatraman A., et al. Photoreceptor layer features in eyes with closed macular holes: optical coherence tomography findings and correlation with visual outcomes. *Am. J. Ophthalmol.* 2005; 139 (2): 280–9. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.09.029>
3. Лумброзо Б., Рисполи М. ОКТ (сетчатка, сосудистая оболочка, глаукома). Пер. с английского. Москва: БИНОМ; 2014. [Lumbroso B., Rispoli M. OCT (retina, choroid, glaucoma). Translation from English. Moscow: BINOM; 2014 (in Russian)].
4. Srinivasan V.J., Monson B.K., Wojtkowski M., et al. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2008; 49 (4): 1571–9. doi: 10.1167/iovs.07-0838
5. Fiho C.A., Yehoshua Z., Gregori G. Optical coherence tomography. *Los Angeles: Retina*; 2013: 82–110.
6. Mitamura Y., Mitamura-Aizawa S., Katome T., et al. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. *J. Ophthalmol.* 2013; 518170. doi: 10.1155/2013/518170
7. Gabriele M.L., Wollstein G., Ishikawa H., et al. Optical coherence tomography: history, current status, and laboratory work. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (5): 2425–36. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6312>
8. Gloesmann M., Hermann B., Schubert C., et al. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (4): 1696–703. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0654>
9. Spaide R. F., Curcio C. A. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina.* 2011; 31 (8): 1609–19. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182247535>
10. Лумброзо Б., Рисполи М. ОКТ сетчатки. Метод анализа и интерпретации. Москва: Апрель; 2012. [Lumbroso B., Rispoli M. OCT of the retina. Method of analysis and interpretation. Moscow: April; 2012 (in Russian)].
11. Yamamoto S., Arai M., et al. Correlation of visual recovery and presence of photoreceptor inner/outer segment junction in optical coherence images after successful macular hole repair. *Retina.* 2008; 28 (3): 453–8. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181571398>
12. Staurengi G., Satta S., Chakravarthy U., et al. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN OCT consensus. *Ophthalmology* 2014 Aug; 121 (8): 1572–8. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.02.023
13. Bunt-Milam A.H., Saari J.C., Klock I.B., Garwin G.G. Zonulae adherens pore size in the external limiting membrane of the rabbit retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1985; 26 (10): 1377–80.
14. Omri S., Omri B., Savoldelli M., et al. The outer limiting membrane (OLM) revisited: clinical implications. *Clinical Ophthalmology.* 2010; 4: 183–95. <https://doi.org/10.2147/oph.s5901>
15. Ko T.H., Fujimoto J.G., Duker J.S., et al. Comparison of ultrahigh- and standard

resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology.* 2004; 111 (11): 2033–43. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.05.021>

16. Costa R.A., Calucci D., Skaf M., et al. Optical coherence tomography 3: automatic delineation of the outer neural retinal boundary and its influence on retinal thickness measurements. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004; 45 (7): 2399–406. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0155>
17. Drexler W., Sattmann H., Herman B., et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Arch. Ophthalmol.* 2003; 121 (5): 695–706. <https://doi.org/10.1001/archophth.121.5.695>
18. 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
19. Rii T., Itoh Y., Inoue M., Hirakata A. Foveal cone outer segment tips line and disruption artifacts in spectral-domain optical coherence tomographic images of normal eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 2012; 153 (3): 524–29. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.08.021>
20. 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: 10.1159/000350233
21. 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): 171–5. doi: 10.1136/bjo.2008.146381
22. Shimozone 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: 10.1016/j.ajo.2011.09.011
23. 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: 10.1016/j.ajo.2008.09.020
24. Hangai M., Ojima Y., Yoshida A., et al. Improved visualization of foveal pathologies using fourier-domain optical coherence tomography. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 2007; 111 (7): 509–17.
25. Ota M., Tsujikawa A., Murakami T., et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br. J. Ophthalmol.* 2007; 91 (12): 1644–49. <https://dx.doi.org/10.1136/bjophth.2007.118497>
26. Oishi A., Hata M., Shimozone M., et al. The significance of external limiting membrane status for visual acuity in age-related macular degeneration. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (1): 27–32. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2010.02.012>
27. Shimozone M., Oishi A., Hata M., Kurimoto Y. Restoration of the photoreceptor outer segment and visual outcomes after macular hole closure: spectral-domain optical coherence tomography analysis. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 2011; 249 (10): 1469–76. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1681-1>
28. Wakabayashi T., Fujiwara M., Sakaguchi H., et al. Foveal microstructure and visual acuity in surgically closed macular holes: spectral-domain optical coherence tomographic analysis. *Ophthalmology.* 2010; 117 (9): 1815–24. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.01.017>
29. Sakai T., Calderone J.B., Lewis G.P., et al. Cone photoreceptor recovery after experimental detachment and reattachment: An immunocytochemical, morphological, and electrophysiological study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44 (1): 416–25. <https://doi.org/10.1167/iovs.02-0633>
30. Bottoni F., De Angelis S., Luccarelli S., et al. The dynamic healing process of idiopathic macular holes after surgical repair: A spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2011; 52 (7): 4439–46. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6732>
31. Ooka E., Mitamura Y., Baba T., et al. Foveal microstructure on spectral-domain optical coherence tomographic images and visual function after macular hole surgery. *Am. J. Ophthalmol.* 2011; 152 (2): 283–90. e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.02.001>
32. 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): 172–181. doi: 10.1097/IAE.0b013e318295f798
33. 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: 10.1016/j.ajo.2016.05.011
34. Brito P.N., Gomes N.L., Vieira M.P., et al. Possible role for fundus autofluorescence as a predictive factor for visual acuity recovery after epiretinal membrane surgery. *Retina.* 2014; 34 (2): 273–80. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182999a02>
35. Inoue M., Morita S., Watanabe Y., et al. Inner segment/outer segment junction assessed by spectral-domain optical coherence tomography in patients with idiopathic epiretinal membrane. *Am. J. Ophthalmol.* 2010; 150 (6): 834–39. doi: 10.1016/j.ajo.2010.06.006

36. Itoh Y., Inoue M., Rii T., et al. Correlation between foveal cone outer segment tips line and visual recovery after epiretinal membrane surgery. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2013; 54 (12): 7302–08. doi:10.1167/iovs.13-12702
37. Govetto A., Lalane R.A., Sarraf D., et al. Insights into epiretinal membranes: presence of ectopic inner foveal layers and a new optical coherence tomography staging scheme. Am. J. Ophthalmol. 2017; 175: 99–113. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.006
38. 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
39. 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
40. Торопыгин С.Г. Хирургия тонких интраокулярных структур. Тверь: ИП Орлова З.П.; 2014. [Toropygin S.G. Surgery of thin intraocular structures. Tver: IP Orlova Z.P.; 2014 (in Russian)].
41. Wickham L., Gregor Z. Epiretinal membranes. 5th ed. Los Angeles; 2013; 1954–61. doi.org/10.1016/B978-1-4557-0737-9.00116-8
42. 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): e242-3. https://doi.org/10.1111/aos.12017
43. 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
44. Pilotto E., Benetti E., Convento E., et al. Microperimetry, fundus autofluorescence, and retinal layer changes in progressing geographic atrophy. Can. J. Ophthalmol. 2013; 48 (5): 386–93. https://doi.org/10.1016/j.cjco.2013.03.022
45. Foos R.Y. Vitreoretinal junction over retinal vessels. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1977; 204 (4): 223–34.
46. Sun J.K., Radwan S.H., Soliman A.Z., et al. Neural retinal disorganization as a robust maker of visual acuity in current and resolved diabetic macular edema. Diabetes. 2015; 64 (7): 2560–70. https://dx.doi.org/10.2337%2Fdb14-0782
47. Ooto S., Hangai M., Tomidokoro A., et al. Effects of age, sex, and axial length on the three-dimensional profile of normal macular layer structures. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2011; 52 (12): 8769–79. https://doi.org/10.1167/iovs.11-8388
48. Balazsi A.G., Rootman J., Drance S.M., et al. The effect of age on the nerve fiber population of the human optic nerve. Am. J. Ophthalmol. 1984; 97 (6): 760–66. https://doi.org/10.1016/0002-9394(84)90509-9
49. Kerrigah-Baumrind L.A., Quigley H.A., Pease M.E., et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same persons. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2000; 41 (3): 741–8.
50. Hirasawa K., Shoji N. Association between ganglion cell complex and axial length. Jpn. J. Ophthalmol. 2013; 57 (5): 429–34. https://doi.org/10.1007/s10384-013-0241-0
51. Zhao Z., Zhou X., Jiang C., Sun X. Effect of myopia on different areas and layers of the macula: a Fourier-domain optical coherence tomography study of a Chinese cohort. BMC Ophthalmol. 2015; 15: 90. doi: 10.1186/s12886-015-0080-5
52. Higashide T., Ohkubo S., Hangai M., et al. Influence of clinical factors and magnification correction on normal thickness profiles of macular retinal layers using optical coherence tomography. PLoS ONE. 2016; 11 (1): e0147782. doi: 10.1371/journal.pone.0147782
53. Kim Y.J., Kim S., Lee J.Y., et al. Macular capillary plexuses after epiretinal membrane surgery: an optical coherence tomography angiography study. Br. J. Ophthalmol. 2017; 102 (8): 1086–91. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311188
54. Koo H.C., Rhim W.I., Lee E.K. Morphologic and functional association of retinal layers beneath the epiretinal membrane with spectral-domain optical coherence tomography in eyes without photoreceptor abnormality. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2012; 250 (4): 491–8. https://doi.org/10.1007/s00417-011-1848-9
55. Kunagai K., Furukawa M., Suetsugu T., Ogino N. Foveal avascular zone area after internal limiting membrane peeling for epiretinal membrane and macular hole compared with that of fellow eyes and healthy controls. Retina. 2017; 38(9): 1786–94. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001778
56. Romano M.R., Cennamo G., Schiema S., et al. Deep and superficial OCT angiography changes after macular pelling: idiopathic vs diabetic epiretinal membranes. Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 2017; 255 (4): 681–89. https://doi.org/10.1007/s00417-016-3534-4
57. 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
58. Ahn J.H., Park H.J., Lee J.E., Oum B.S. Effect of intravitreal triamcinolone injection during vitrectomy for idiopathic epiretinal membrane. Retina. 2012; 32 (5): 892–6. https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318229b1f7
59. Hendrickson A., Warner C.E., Possin D., et al. Retrograde transneuronal degeneration in the retina and lateral geniculate nucleus of the V1-lesioned marmoset monkey. Brain Struct. Funct. 2015; 220 (1): 351–60. https://doi.org/10.1007/s00429-013-0659-7

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: 23.09.2019. Переработана: 10.12.2019. Принята к печати: 27.12.2019
Originally received: 23.09.2019. 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

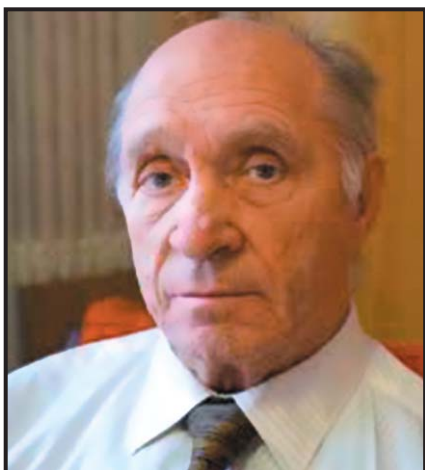
Stanislava V. Nazarova — PhD student, chair of ophthalmology

Haijan Dawarah — ophthalmologist, chair of ophthalmology

Alexander N. Maslov — assistant professor, chair of physics, mathematics and medical informatics

Contact information: Sergei G. Toropygin,
doctorop@mail.ru;
Stanislava V. Nazarova,
stanislava.n@list.ru

ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА АЛЕКСАНДРА ВАСИЛЬЕВИЧА СВИРИНА



**старейшего сотрудника
Российского национального исследовательского
медицинского университета имени Н.И. Пирогова,
заслуженного врача Российской Федерации,
доктора медицинских наук,
профессора**

Александр Васильевич родился 25 января 1941 г. в семье военного врача. В 1964 г. с отличием окончил 2-й Московский медицинский институт им. Н.И. Пирогова. За 57 лет непрерывной работы в медицине прошел путь от врача-офтальмолога до профессора.

Большая часть его профессиональной биографии связана с alma mater — 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова, в клиниках которого он работал с 1967 г. Под руководством профессора Е.И. Ковалевского активно занимался вопросами постнатального развития глаза и защитил кандидатскую диссертацию: «Особенности общей анестезии при глазных операциях у детей», где впервые разработал новые подходы к обеспечению анестезиологического пособия и профилактике нарушений ритма сердца вследствие глазо-сердечного рефлекса.

Являясь заведующим операционным блоком и заведующим глазным отделением детской клинической больницы № 1 г. Москвы, Александр Васильевич большое внимание уделял совершенствованию хирургической работы. В 1990 г. профессор А.В. Свирин защитил докторскую диссертацию на тему «Диагностика и патогенетическое лечение прогрессирующей близорукости», в которой обосновал си-

стему профилактики, медикаментозного и хирургического лечения миопии (научный консультант — академик РАМН А.П. Нестеров). В этой работе, в частности, впервые было предложено использование коллагеновой гемостатической губки для укрепления склеры миопического глаза.

А.В. Свирин осуществлял большую работу по подготовке молодых специалистов. Под его руководством выполнено 10 кандидатских диссертаций. Он автор более 170 научных работ, соавтор 8 патентов и изобретений, 5 рационализаторских предложений и 6 методических рекомендаций для врачей. Он соавтор «Национального руководства по офтальмологии», учебника «Неотложная офтальмология», имеющих большое значение для практической медицины.

Прекрасный врач, высококомпетентный ученый, внимательный педагог, доброжелательный и открытый человек, он навсегда останется в нашей памяти, а его научные труды и учебные пособия, охватывающие широкий спектр глазной патологии, будут изучать молодое поколение офтальмологов.

*Администрация и коллектив
ФГБУ «НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца»
Минздрава России*



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



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