

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Том 139 • №5 • 2023
Издается с 1884 г.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПЕРВИЧНАЯ ВИТРЕКТОМИЯ В ЛЕЧЕНИИ РЕТИНОПАТИИ НЕДОНОШЕННЫХ
НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТИПА ТЕЧЕНИЯ

РОЛЬ ЭНДОТЕЛИНА-1 В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕМЕЙНОЙ ЭКССУДАТИВНОЙ ВИТРЕОРЕТИНОПАТИИ

БИОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЛЕЗООТВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В НОРМЕ
И ПРИ ДАКРИОСТЕНОЗЕ

ВЛИЯНИЕ ОПТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ КЕРАТОКОНУСЕ НА РЕЗУЛЬТАТЫ
ТОМОГРАФИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ СТРУКТУР ЗАДНЕГО СЕГМЕНТА ГЛАЗА

АКАРИЦИДНОЕ ЛЕЧЕБНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ДЕМОДЕКОЗНОМ БЛЕФАРИТЕ
И ДИСФУНКЦИИ МЕЙБОМИЕВЫХ ЖЕЛЕЗ

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАНГИОГЕННОЙ ТЕРАПИИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ
ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ТРЕХЛЕТНЕГО НАБЛЮДЕНИЯ

СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОГЛАУКОМНЫХ
ПРЕПАРАТОВ В ТЕРАПИИ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

(Russian Annals of Ophthalmology)

СЕНТЯБРЬ—ОКТЯБРЬ

5'2023

Том 139

Двухмесячный
научно-практический
журнал

Издаётся с 1884 г.

«Вестник офтальмологии» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 6 раз в год. Издаётся с 1884 г.

«Vestnik oftalmologii» (Russian Annals of Ophthalmology) is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1884.

Журнал представлен в следующих международных базах данных и информационно-справочных изданиях: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования), Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus, PubMed/Medline, Index Medicus, Current Work in the History of Medicine, Chemical Abstracts, Helminthological Abstracts, Dokumentation Arbeitsmedizin, International Aerospace Abstracts, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7 (495) 482-4329
Факс: +7 (495) 482-4312
e-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru
Отдел рекламы: +7 (495) 482-06-04
e-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: +7 (495) 482-53-36
e-mail: zakaz@mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

127238, Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»

Адрес редакции:

119021, Москва, ул. Россолимо,
д. 11/АБ, ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»
Тел.: +7 (499) 110-45-45 (доб. 21-48)
e-mail: vestnik.ofthalmologii@gmail.com
Зав. редакцией Н.П. Соловьева

Оригинал-макет изготовлен
издательством «Медиа Сфера».
Компьютерный набор и верстка:
О.В. Ненашева, Е.Л. Коган



Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПМ005

Подписано в печать 03.11.2023
Формат 60×90 1/8. Тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 16. Заказ 23-2-1493
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Главный редактор С.Э. АВЕТИСОВ, акад. РАН, д.м.н., проф.

Заместитель главного редактора В.М. ШЕЛУДЧЕНКО, д.м.н., проф.

Заместитель главного редактора М.Н. ИВАНОВ, д.м.н.

Ответственный секретарь Н.Л. ШЕРЕМЕТ, д.м.н.

М.М. БИКБОВ, д.м.н., проф. (Уфа)

Э.В. БОЙКО, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

А.Ф. БРОВКИНА, акад. РАН, проф. (Москва)

М.В. БУДЗИНСКАЯ, д.м.н. (Москва)

М.Р. ГУСЕВА, д.м.н., проф. (Москва)

Е.А. ЕГОРОВ, д.м.н., проф. (Москва)

В.П. ЕРИЧЕВ, д.м.н., проф. (Москва)

И.Е. ПАНОВА, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Н.К. СЕРОВА, д.м.н., проф. (Москва)

В.В. СТРАХОВ, д.м.н., проф. (Ярославль)

Е.П. ТАРУТТА, д.м.н., проф. (Москва)

С.И. ХАРЛАП, д.м.н. (Москва)

А.Г. ШУКО, д.м.н., проф. (Иркутск)

Ю. ЮСЕФ, д.м.н. (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.-Г.Д. АЛИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала)

Л.И. БАЛАШЕВИЧ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)

Д. ВЭРИТИ, д-р медицины, консультант (Лондон, Великобритания)

М.Л. ДВАЛИ, д.м.н., проф. (Тбилиси, Грузия)

Ч.Д. ДЖАРУЛЛА-ЗАДЕ, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)

Ю.А. ИВАНИШКО, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)

Л.А. КАТАРГИНА, д.м.н., проф. (Москва)

Н.И. КУРЫШЕВА, д.м.н., проф. (Москва)

Л.К. МОШЕТОВА, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)

Ш. МЕЛАМЕД, д.м.н., проф. (Тель-Авив, Израиль)

В.В. НЕРОЕВ, акад. РАН, проф. (Москва)

Н.В. ПАСЕЧНИКОВА, д.м.н., проф. (Одесса, Украина)

А.Н. САМОЙЛОВ, д.м.н., проф. (Казань)

М.А. ФРОЛОВ, д.м.н., проф. (Москва)

В. ЯШИНСКАС, д.м.н., проф. (Каунас, Литва)

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ журнал «Вестник офтальмологии» включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, выпускаемых в Российской Федерации, в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. Точка зрения авторов может не совпадать с мнением редакции. К публикации принимаются только статьи, подготовленные в соответствии с правилами для авторов. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Уважаемые авторы!

Редакция журнала оставляет за собой право изменять название статьи, руководствуясь задачами, поставленными авторами в тексте.

SEPTEMBER—OCTOBER

5'2023

Russian Annals of Ophthalmology

Vol. 139

Bi-monthly
fundamental and practical
journal

Founded in 1884

“Vestnik oftalmologii” (Russian Annals of Ophthalmology) is a bimonthly peer-reviewed medical journal published by MEDIA SPHERA Publishing Group. Founded in 1884.

Journal is indexed in: Web of Science (Russian Science Citation Index — RSCI), Scopus, PubMed/Medline, Index Medicus, Current Work in the History of Medicine, Chemical Abstracts, Helminthological Abstracts, Dokumentation Arbeitsmedizin, International Aerospace Abstracts, EBSCOhost, Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

«MEDIA SPHERA» Publishing Group:
Dmitrovskoe sh. 46-2, floor 4, Moscow,
127238 Russia
Tel. +7 (495) 482-43-29
Fax: +7 (495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Correspondence address:
“Media Sphera”
Moscow, P.O. Box 54, 127238, Russia

Advertising department: +7 (495) 482-06-04
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department: +7 (495) 482-53-36
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the editorial office:
119021, Russia, Moscow, 11/AB Rossolimo St.
FSBIS “Krasnov Research Institute
of Eye Diseases”
Tel.: +7 (499) 110-45-45 (ex. 21-48)
e-mail: vestnik.ofthalmologii@gmail.com
Managing editor: N.P. Solov'eva

Art and Layout: «MEDIA SPHERA»
Publishing Group

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief S.E. Avetisov, Acad. of RAS, MD, PhD, Professor

Deputy Editor-in-Chief V.M. SHELUDCHENKO, MD, PhD, Professor

Deputy Editor-in-Chief M.N. IVANOV, MD, PhD

Executive secretary N.L. SHEREMET, MD, PhD

M.M. BIKBOV, MD, PhD, Professor (Ufa)
E.V. BOYKO, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg)
A.F. BROVKINA, Acad. of RAS, Professor (Moscow)
M.V. BUDZINSKAYA, MD, PhD (Moscow)
M.R. GUSEVA, MD, PhD, Professor (Moscow)
E.A. EGOROV, MD, PhD, Professor (Moscow)
V.P. ERICHEV, MD, PhD, Professor (Moscow)
I.E. PANOVA, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg)
N.K. SEROVA, MD, PhD, Professor (Moscow)
V.V. STRAKHOV, MD, PhD, Professor (Yaroslavl)
E.P. TARUTTA, MD, PhD, Professor (Moscow)
S.I. KHARLAP, MD, PhD (Moscow)
A.G. SHCHUKO, MD, PhD, Professor (Irkutsk)
Yu. YUSEF, MD, PhD (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL:

A.-G.D. ALIEV, MD, PhD, Professor (Makachkala)
L.I. BALASHEVICH, MD, PhD, Professor (Saint Petersburg)
D. VERITY, MD, PhD, consultant (London, United Kingdom)
M.L. DVALI, MD, PhD, Professor (Tbilisi, Georgia)
Ch.D. JARULLA-ZADE, MD, PhD, Professor (Baku, Azerbaijan)
YU.A. IVANISHKO, MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don)
L.A. KATARGINA, MD, PhD, Professor (Moscow)
N.I. KURYSHEVA, MD, PhD, Professor (Moscow)
L.K. MOSHETOVA, Acad. of RAS, Professor (Moscow)
SH. MELAMED, MD, PhD, Professor (Tel Aviv, Israel)
V.V. NEROEV, Acad. of RAS, Professor (Moscow)
N.V. PASECHNIKOVA, MD, PhD, Professor (Odessa, Ukraine)
A.N. SAMOYLOV, MD, PhD, Professor (Kazan)
M.A. FROLOV, MD, PHD, PROFESSOR (Moscow)
V. YASHINSKAS, MD, PhD, Professor (Kaunas, Lithuania)

As decreed by the State Commission for Academic Degrees and Titles of the Ministry of Education and Science of the Russian Federation, the Russian Annals of Ophthalmology has been included into the List of leading peer-reviewed journals issued in Russia and recommended for publishing the principal data of thesis papers by academic degree applicants.

The Editorial Board is not responsible for the content of advertising materials. Editorial opinion does not always coincide with the opinion of the authors. Only the articles prepared according to the authors' guidelines are accepted for publication. Submitting an article to the editorial board the authors accept the terms and conditions of the public offer agreement. Authors' guidelines and public offer agreement may be found on the web-site: www.mediasphera.ru. Complete or partial reproduction of the materials is allowed only by written permission of the Publisher — MEDIA SPHERA Publishing Group.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Терещенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н., Сидорова Ю.А., Ерохина Е.В., Выдрина А.А., Исаев С.В. Первичная витректомию в лечении ретинопатии недоношенных неблагоприятного типа течения	5
Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Гераськина Е.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Лисовская О.А. Роль эндотелина 1 в патогенезе семейной экссудативной витреоретинопатии	14
Атькова Е.Л., Ярцев В.Д., Екатеринбург М.А., Школяренко Н.Ю. Биометрические характеристики слезоотводящих путей в норме и при дакриостенозе	20
Аветисов С.Э., Аверич В.В., Новиков И.А., Еричев В.П., Косова Д.В. Влияние оптических нарушений при кератоконусе на результаты томографических методов исследования структур заднего сегмента глаза	27
Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж., Сафаров Ж.О., Петросян Л.М., Одилова Г.Р., Рамазонова Ш.Ш. Акарицидное лечебное воздействие при хроническом демодекозном блефарите и дисфункции мейбомиевых желез	36
Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Дмитриева Е.И., Гусаревич О.Г., Дербенева А.С., Васильева М.А., Кожевникова О.С., Колосова Н.Г. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации по результатам трехлетнего наблюдения	45

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Казак А.А., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Глазные осложнения интенсивной фототерапии (клиническое наблюдение)	54
Панова И.Е., Самкович Е.В., Воробьев С.Л., Петросян Ю.М., Талалаева А.А. Аденокарцинома из беспигментного эпителия цилиарного тела (клинические наблюдения)	60

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Белов Д.Ф., Николаенко В.П., Низаметдинова Ю.Ш. О целесообразности учета гендерной принадлежности при расчете оптической силы интраокулярных линз	68
Самойлов А.Н., Плотников Д.Ю., Туманова П.А. Средовые и генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы	74

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Лоскутов И.А., Корсакова Н.В., Ляхова Е.А., Поромов А.А., Пшеничная Н.Ю., Малеев В.В. Офтальмологические проявления COVID-19	81
Халилова Т.А., Зайцева А.А., Ковешников А.И. Микроинвазивная хирургия глаукомы	90
Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А., Григорян Л.А. Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Способы оценки прогрессирования	96
Кравченко С.В., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Трофименко А.И., Бузько В.Ю. Технологии биопечати в офтальмологии	105
Юсеф Ю.Н., Петрачков Д.В. Интраоперационная оптическая когерентная томография в витреоретинальной хирургии	113
Романов Ю.А. Регенерация роговицы: есть ли место для тканей перинатального происхождения?	121

ORIGINAL ARTICLES

<i>Tereshchenko A.V., Trifanenkova I.G., Yudina N.N., Sidorova Yu.A., Erokhina E.V., Vydrina A.A., Isaev S.V.</i> Primary vitrectomy in the treatment of retinopathy of prematurity with unfavorable progression	5
<i>Katargina L.A., Chesnokova N.B., Denisova E.V., Geraskina E.A., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Lisovskaja O.A.</i> The role of endothelin-1 in the pathogenesis of familial exudative vitreoretinopathy	14
<i>Atkova E.L., Yartsev V.D., Ekaterinchev M.A., Shkolyarenko N.Yu.</i> Biometric characteristics of the lacrimal passages in healthy individuals and in patients with nasolacrimal duct obstruction	20
<i>Avetisov S.E., Averich V.V., Novikov I.A., Elichev V.P., Kosova D.V.</i> The effect of keratoconus-associated refractive errors on the results of tomographic methods of studying the posterior structures of the eye	27
<i>Yanchenko S.V., Malyshev A.V., Tshaev Sh.Zh., Sapharov Zh.O., Petrosyan L.M., Odilova G.R., Ramazonova Sh.Sh.</i> Acaricidal therapy in chronic demodex blepharitis and meibomian gland dysfunctions	36
<i>Fursova A.Zh., Nikulich I.F., Dmitrieva E.I., Gusarevich O.G., Derbeneva A.S., Vasilyeva M.A., Kozhevnikova O.S., Kolosova N.G.</i> Three-year follow-up study of clinical effectiveness of antiangiogenic therapy for neovascular age-related macular degeneration	45

OBSERVATIONAL STUDIES

<i>Kazak A.A., Kulikov A.N., Maltsev D.S.</i> Ocular complications in intense pulsed light therapy (case study)	54
<i>Panova I.E., Samkovich E.V., Vorobyev S.L., Petrosyan Yu.M., Talalaeva A.A.</i> Adenocarcinoma of nonpigmented ciliary body epithelium (clinical cases)	60

GUIDELINES FOR PRACTITIONER

<i>Belov D.F., Nikolaenko V.P., Nizametdinova Yu.Sh.</i> Reasonability of accounting for gender in intraocular lens power calculation	68
<i>Samoylov A.N., Plotnikov D.Yu., Tumanova P.A.</i> Assessment of environmental and genetic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma	74

LITERATURE REVIEWS

<i>Loskutov I.A., Korsakova N.V., Lyakhova E.A., Poromov A.A., Pshenichnaya N.Yu., Maleev V.V.</i> Ophthalmic manifestations of COVID-19	81
<i>Khalilova T.A., Zaitseva A.A., Koveshnikov A.I.</i> Micro-invasive glaucoma surgery	90
<i>Elichev V.P., Antonov A.A., Vitkov A.A., Grigoryan L.A.</i> Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Assessment of disease progression	96
<i>Kravchenko S.V., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V., Trofimenko A.I., Buz'ko V.Yu.</i> Bioprinting technologies in ophthalmology	105
<i>Yusef Yu.N., Petrachkov D.V.</i> Intraoperative optical coherence tomography in vitreoretinal surgery	113
<i>Romanov Yu.A.</i> Corneal regeneration: is there a place for tissues of perinatal origin?	121

Первичная витрэктомия в лечении ретинопатии недоношенных неблагоприятного типа течения

© А.В. ТЕРЕШЕНКО^{1,2}, И.Г. ТРИФАНЕНКОВА^{1,2}, Н.Н. ЮДИНА¹, Ю.А. СИДОРОВА¹, Е.В. ЕРОХИНА¹,
А.А. ВЫДРИНА¹, С.В. ИСАЕВ¹

¹Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калуга, Россия;

²Медицинский институт ФГБОУ ВО «Калужский государственный университет им. К.Э. Циолковского», Калуга, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить показания и оценить результаты первичной витрэктомии при III стадии активной ретинопатии недоношенных (РН) с неблагоприятным типом течения.

Материал и методы. Контрольную группу составили 17 пациентов (28 глаз) с неблагоприятным типом течения III стадии РН, у которых произошло прогрессирование РН после лазерной коагуляции сетчатки и которым был проведен второй этап лечения — витрэктомия. Основную группу составили пять недоношенных детей (10 глаз) с неблагоприятным течением III стадии РН, которым была выполнена первичная витрэктомия. Срок гестации при рождении составлял 24–30 нед, масса тела — от 680 до 1250 г. Исходное состояние сетчатки и витреоретинального интерфейса у пациентов основной и контрольной групп, по данным спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) и ОКТ-ангиографии (ОКТ-А), были идентичны.

Результаты. Ретроспективный анализ данных СОКТ и ОКТ-А контрольной группы пациентов показал распространение неоваскуляризации за пределы плоскости сетчатки, ее взаимодействие с задней гиалоидной мембраной (ЗГМ) и структурами стекловидного тела на ранних стадиях заболевания, тракционные изменения подлежащей сетчатки, зоны ретинолизиса и уплотнения ЗГМ. С 2020 г. тактика лечения пациентов с неблагоприятным течением III стадии РН была изменена. При выявлении вышеописанных признаков стали проводить первичную витрэктомию. После первичной витрэктомии переход заболевания в неактивную стадию зафиксирован во всех случаях через 1 мес. Через 1 год реактивации патологического процесса не было ни в одном случае, в проекции бывшего вала пролиферации патологических изменений не выявлялось.

Выводы. Экстраретинальная ретиновитреальная неоваскуляризация, выявленная при мультимодальной предоперационной диагностике, указывает на необходимость проведения витреоретинальной хирургии как патогенетически обоснованного способа лечения при неблагоприятном типе течения III стадии активной РН.

Ключевые слова: ретинопатия недоношенных, неблагоприятный тип течения, первичная витрэктомия, ретиновитреальная пролиферация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Терешенко А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Трифаненкова И.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Юдина Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2135-8162>

Сидорова Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8396-4013>

Ерохина Е.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7320-9209>

Выдрина А.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8563-718X>

Исаев С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8391-9498>

Автор, ответственный за переписку: Трифаненкова И.Г. — e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Терешенко А.В., Трифаненкова И.Г., Юдина Н.Н., Сидорова Ю.А., Ерохина Е.В., Выдрина А.А., Исаев С.В. Первичная витрэктомия в лечении ретинопатии недоношенных неблагоприятного типа течения. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):5–13. <https://doi.org/10.17116/oftalma20231390515>

Primary vitrectomy in the treatment of retinopathy of prematurity with unfavorable progression

© A.V. TERESHCHENKO^{1,2}, I.G. TRIFANENKOVA^{1,2}, N.N. YUDINA¹, YU.A. SIDOROVA¹, E.V. EROKHINA¹,
A.A. VYDRINA¹, S.V. ISAEV¹

¹Kaluga branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Kaluga, Russia;

²Medical Institute of Kaluga State University named after K.E. Tsiolkovski, Kaluga, Russia

ABSTRACT

Purpose. The study aims to determine the indications and evaluate the results of primary vitrectomy in unfavorable progression of stage III active retinopathy of prematurity (ROP).

Material and methods. The control group consisted of 17 patients (28 eyes) with unfavorable progression of stage III ROP, who had the disease progress after coagulation of the avascular retina and underwent the second stage of treatment — vitrectomy. The main group consisted of 5 patients (10 eyes) with unfavorable progression of stage III ROP, who underwent primary vitrectomy. Gestational age at birth was 24–30 weeks, body weight ranged from 680 to 1250 g. According to spectral optical coherence

tomography (SOCT) and OCT angiography (OCT-A), the initial state of the retina and vitreoretinal interface in patients of the main and control groups were identical.

Results. A retrospective analysis of control patients, according to SOCT and OCT-A data, showed the spread of neovascularization beyond the retinal plane, its interaction with the posterior hyaloid membrane and vitreous body structures in the early stages of the disease, traction changes in the underlying retina, areas of retinoschisis, as well as thickening of the posterior hyaloid membrane. The tactics of treating patients with unfavorable progression of stage III ROP has changed since 2020. Primary vitrectomy was performed in case the signs listed above were identified. The transition of the disease to the inactive stage was recorded in all cases one month after primary vitrectomy. After one year the pathological process did not reactivate in any of the cases, and no pathological changes were found in the projection of the former proliferation ridge.

Conclusions. Extraretinal retinovitreal neovascularization, according to multimodal preoperative diagnostics, indicates the need for vitreoretinal surgery as a pathogenetically substantiated method of treatment for unfavorable progression of stage III active ROP.

Keywords: retinopathy of prematurity, unfavorable progression, primary vitrectomy, retinovitreal proliferation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Tereshchenko A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0840-2675>

Trifanenkova I.G. — <https://orcid.org/0000-0001-9202-5181>

Yudina N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2135-8162>

Sidorova Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8396-4013>

Erokhina E.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7320-9209>

Vydrina A.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8563-718X>

Isaev S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8391-9498>

Corresponding author: Trifanenkova I.G. — e-mail: nauka@mntk.kaluga.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Yudina NN, Sidorova YuA, Erokhina EV, Vydrina AA, Isaev SV. Primary vitrectomy in the treatment of retinopathy of prematurity with unfavorable progression. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):5–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20231390515>

Более 70 лет прошло с момента первого описания ретинопатии недоношенных (РН) [1], однако она по-прежнему является ведущей причиной детской слепоты.

Высокотехнологичное выхаживание недоношенных младенцев, своевременные скрининг, выявление и лечение являются ключевыми факторами в достижении благоприятных исходов активной РН [2, 3].

На сегодняшний день ведущим мировым стандартом в лечении активных стадий РН является транспупиллярная лазерная коагуляция аваскулярной сетчатки (ЛКС). Однако следует отметить, что при задней агрессивной РН на стадии манифестации лазерное лечение заведомо является неэффективным более чем в 37% случаев, поэтому отечественными специалистами были разработаны показания к первичной витрэктомии при этой патологии [4].

Эффективность лазерного лечения при классическом течении РН доходит до 87,3–95,8% [5–7]. При этом случаи дальнейшего прогрессирования связывают с нарушением технологий и сроков проведения ЛКС, и последующее хирургическое лечение проходит вторым этапом, в более поздние сроки, с меньшим процентом анатомического и функционального успеха [8].

Цель исследования — определить показания и оценить результаты первичной витрэктомии при III стадии активной РН с неблагоприятным типом течения.

Материал и методы

В 2014–2019 гг. под динамическим наблюдением до и в течение 12 мес после лечения находились 836 недоношенных младенцев (1473 глаза) с активной РН. Дети родились с гестационным сроком от 26 до 34 нед, масса тела при рождении составляла 560–2150 г, возраст на момент поступления в Калужский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России — 7–14 нед (29–37-я неделя постконцептуального возраста).

На основании первичного комплексного обследования, включавшего непрямую бинокулярную офтальмоскопию, биомикроскопию, цифровую ретиноскопию (RetCam-3; Massie Research Laboratories Inc., США), цифровую морфометрию сетчатки и ретинальных сосудов (программа ROP-Morphometry, 2009), спектральную оптическую когерентную томографию сетчатки (СОКТ), включая исследование в ангиорежиме (ОКТ-А) (RTVue XR Avanti Angiovue; Optovue, США), у всех пациентов была диагностирована III стадия активной РН с неблагоприятным типом течения по классификации А.В. Терешенко и соавт. (2008) [9].

Всем детям была проведена транспупиллярная ЛКС в аваскулярной зоне. Прогрессирование РН после лазерного лечения произошло у 17 пациентов (28 глаз), т.е. у 1,9% от числа всех детей, которым была проведена ЛКС, что потребовало проведения второго этапа лечения — витрэктомии. Эти пациенты

составили контрольную группу. Помимо послеоперационных результатов в контрольной группе ретроспективно были тщательно проанализированы результаты первичной мультимодальной диагностики.

Основную группу составили пять недоношенных детей (10 глаз) с неблагоприятным течением III стадии РН, которым в 2020—2022 гг. была выполнена первичная витрэктомия в постконцептуальном возрасте 36—39 нед. Лечение по месту жительства не проводилось. Срок гестации при рождении составлял 24—30 нед, масса тела — от 680 до 1250 г.

По данным цифровой ретиноскопии, у пациентов основной группы в центральной зоне глазного дна отмечались высокая сосудистая активность, извитость и расширение магистральных сосудов, выраженный отек сетчатки, сужение угла между височными сосудистыми аркадами; в височной зоне — экстраретинальная фиброваскулярная ткань в виде непрерывного вала, резкое расширение и штопорообразная извитость сосудистых шунтов и коллатералей.

По данным СОКТ и ОКТ-А, исходное состояние сетчатки и витреоретинального интерфейса на момент поступления в клинику у пациентов основной и контрольной групп было идентично.

Техника первичной витрэктомии. Проводили трехпортовую 27G трансклеральную витрэктомию с использованием витреального комбайна Constellation (Alcon, США). Частота резов составляла 7000—10 000 в минуту при аспирационном давлении 650 мм рт.ст. После удаления средних и задних слоев стекловидного тела (СТ) приступали к интраоперационной индукции задней отслойки СТ (ЗОСТ) с целью полного удаления задней гиалоидной мембраны (ЗГМ). Для этого использовали разработанный в нашей клинике новый метод (заявка на изобретение №2021137938, приоритет от 20.12.21). С помощью наконечника витреотома над границей диска зрительного нерва в трех квадрантах (исключая височный) на расстоянии 0,5 мм, попеременно используя режимы «вакуум»/«резы», перфорировали ЗГМ в месте наиболее плотного ее прилегания. При этом жидкость поступает в ретрогиалоидное пространство, давление в двух условных пространствах (витреальное и субгиалоидное), согласно закону Паскаля, выравнивается, что благоприятствует поднятию ЗГМ на всем протяжении и полному освобождению сетчатки от СТ. В условиях пониженного внутриглазного давления тщательно коагулировали кровоточащие сосуды, жидкость заменяли на воздух. Эндолазеркоагуляцию ни в одном случае не проводили. Операцию завершали наложением швов (викрил 8/0) на склеротомические отверстия, ушивали конъюнктиву, субконъюнктивально вводили 0,1 мл гентамицина и дексаметазона.

В контрольной группе основные этапы операции были идентичны, исключая индукцию ЗОСТ. Ранее проведенная ЛКС привела к плотному сращению

ЗГМ с сетчаткой, что затрудняло индукцию ЗОСТ. С целью профилактики разрывов сетчатки в режиме shave максимально удаляли СТ, по возможности освобождали вал пролиферации от фиброваскулярной ткани.

Срок послеоперационного наблюдения составил 12 мес.

Результаты

В контрольной группе через 7—14 дней после лазерного лечения (постконцептуальный возраст пациентов составлял 37—41 нед) было зафиксировано массивное разрастание фиброваскулярной ткани, усиление экссудации в СТ и появление экссудативно-тракционной отслойки сетчатки (ОС) протяженностью от трех до семи часовых меридианов, что потребовало второго этапа лечения — витреоретинальной хирургии (рис. 1, а—г).

Ретроспективный анализ результатов первичной мультимодальной диагностики пациентов контрольной группы показал, что, по данным СОКТ, во всех случаях отмечались следующие изменения: ретиновитреальная неоваскуляризация в виде гиперрефлективных мембран в проекции вала пролиферации, прорастание неоваскулярных комплексов, распространяющихся по ЗГМ в полость СТ с формированием на его поверхности множественных высоко-рефлективных конгломератов, утолщение ЗГМ с усилением ее рефлективности, зоны тракции сетчатки, участки ретиношизиса (рис. 2).

При проведении ОКТ-А регистрировались эпиретинальные и ретиновитреальные неоваскулярные комплексы в виде гиперрефлективных преретинальных мембран и локальных «грибовидных» разрастаний на поверхности вала, а также эпиретинальные неоваскулярные комплексы в виде «кружевной оборки» с активной гемоциркуляцией различной интенсивности в них (рис. 3).

С 2020 г. тактика лечения пациентов с неблагоприятным течением III стадии РН была изменена. При выявлении на СОКТ- и ОКТ-А-изображениях вышеописанных признаков выполняли первичную витрэктомию для стабилизации патологического процесса и предотвращения ОС.

В основной группе продолжительность хирургического вмешательства составляла от 20 до 35 мин.

Метод интраоперационной ОКТ (iOCT) позволил подтвердить наличие неоваскулярных комплексов, которые распространялись экстраретинально с вовлечением структур СТ и участками локальной тракции сетчатки (рис. 4).

В ходе операции благодаря разработанной методике интраоперационной индукции ЗОСТ без использования дополнительных контрастирующих веществ удалось поднять ЗГМ на всем протяжении. Учитывая, что ЛКС ранее не проводилась, в ходе

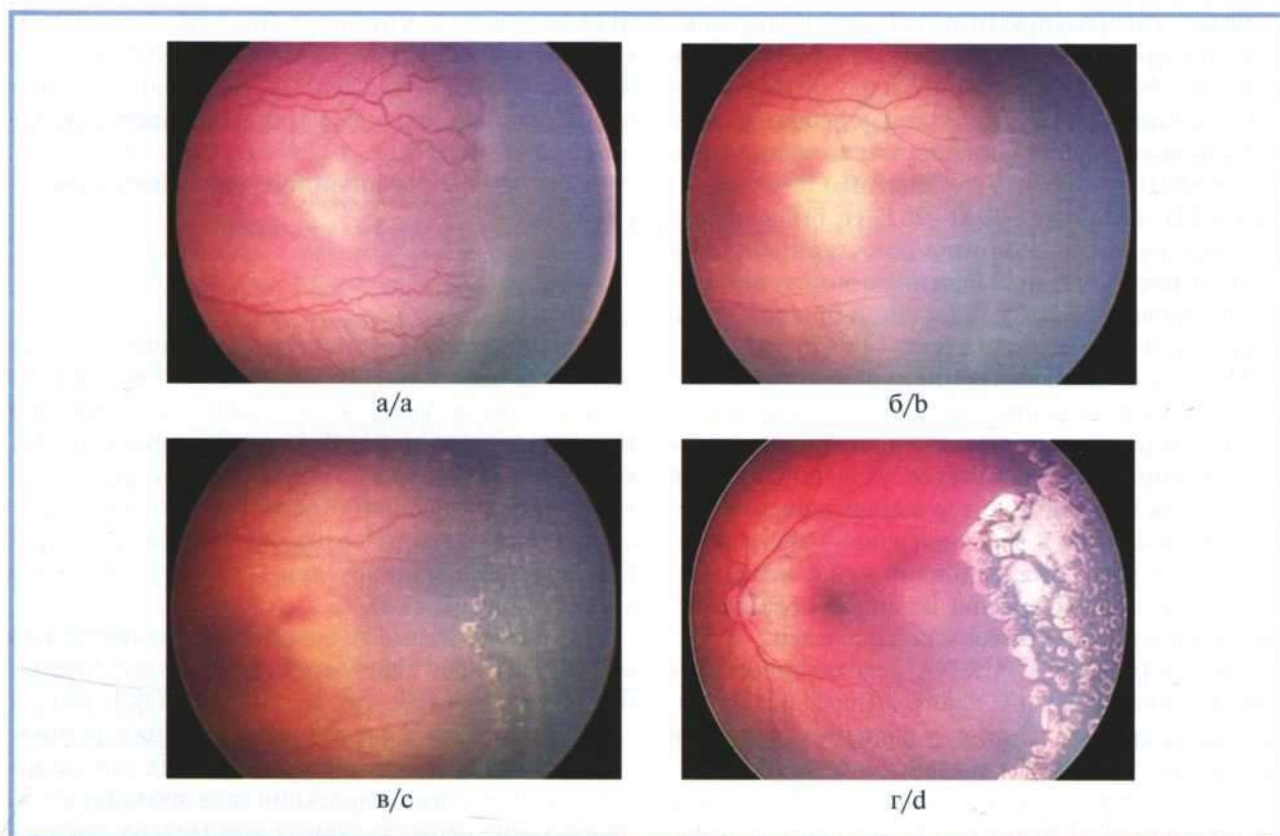


Рис. 1. Фотография глазного дна пациента с неблагоприятным типом течения III стадии активной РН (контрольная группа).

а — до ЛКС; б — через 1 нед после ЛКС; в — через 2 нед после ЛКС (прогрессирование РН); г — через 4 нед после витрэктомии (регресс РН).

Fig. 1. Eye fundus photo of a patient with unfavorable progression of stage III active ROP (control group).

а — before retinal laser coagulation; б — one week after retinal laser coagulation; в — two weeks after retinal laser coagulation (ROP is progressing); д — four weeks after vitrectomy (ROP is in regression).

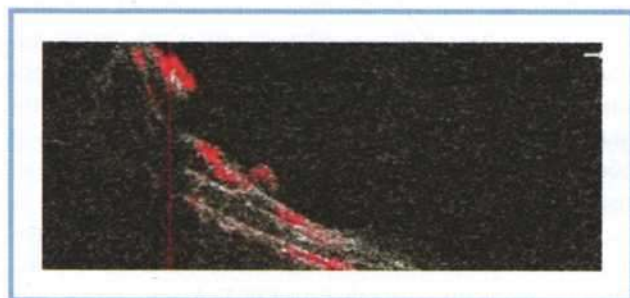


Рис. 2. Скан СОКТ пациента с неблагоприятным типом течения III стадии активной РН.

Множественные зоны эпиретинальной и ретиновитреальной пролиферации в виде гиперрефлективных преретинальных мембран и локальных «грибовидных» разрастаний на поверхности вала.

Fig. 2. SOCT scan of a patient with unfavorable progression of stage III active ROP.

Multiple areas of epiretinal and retinovitreal proliferation in the form of hyperreflective mushroom-shaped conglomerates in the area of the proliferation ridge.

подъема ЗГМ ни в одном случае не обнаруживалось участков грубого и плотного ее сращения с сетчаткой.

Интраоперационные гемостатические мероприятия позволили минимизировать геморрагические осложнения в послеоперационном периоде, на трех

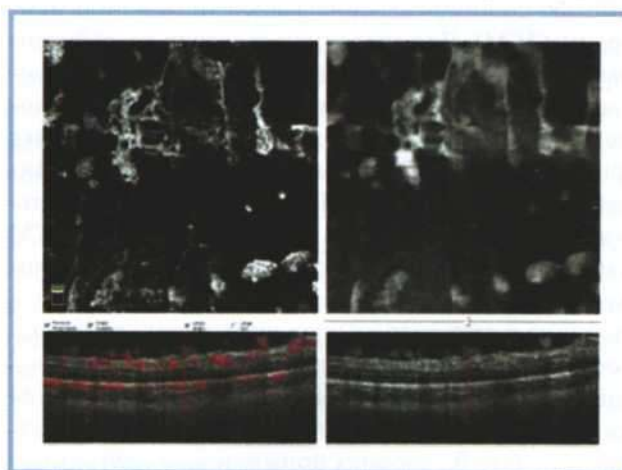


Рис. 3. Скан ОКТ-А в режиме en face пациента с неблагоприятным типом течения III стадии активной РН.

Множественные зоны эпиретинальной и ретиновитреальной пролиферации.

Fig. 3. En face OCT-A scan of a patient with unfavorable progression stage III active ROP.

Multiple areas of epiretinal and retinovitreal proliferation.

глазах определялись незначительные пристеночные геморрагии, которые самостоятельно купировались в течение 6 дней.



Рис. 4. Скан iOCT.

Стрелками показана ретиновитреальная неоваскуляризация.

Fig. 4. Intraoperative OCT scan.

The arrows indicate the retinovitreal neovascularization.

Ятрогенных повреждений сетчатки не наблюдалось. Отсутствие интраоперационной эндолазерной коагуляции сетчатки также снизило время операции и уменьшило травматическую нагрузку на сетчатку.

Через 7 дней ни в одном случае воспалительных изменений отмечено не было, сохранялся незначительный преретинальный гемофтальм, наблюдались снижение сосудистой активности, уменьшение калибра и извитости магистральных сосудов, в проекции вала пролиферации сохранялся выраженный отек сетчатки, сетчатка прилежала на всем протяжении, калибр и извитость концевых сосудов уменьшились (рис. 5, а, б).

Через 1 мес после первичной витрэктомии во всех случаях произошло полное купирование пролиферативной активности. По данным ультразвукового В-сканирования, сетчатка прилежала во всех случаях. При цифровой ретиноскопии прослеживались признаки начального роста сосудов в ранее аваскулярную зону сетчатки.

Через 3 мес сохранялась повышенная извитость магистральных сосудов, в проекции ранее расположенного вала пролиферации отмечался незначительный отек сетчатки, наблюдался продолженный рост сосудов в аваскулярную сетчатку.

Через 6 мес отмечался стойкий регресс РН, сетчатка прилежала на всем протяжении, отек сетчатки купировался полностью, фовеальный рефлекс был сформирован, сохранялась узкая аваскулярная зона на периферии, преимущественно в височном и нижнем квадрантах.

Через 12 мес реактивации патологического процесса не было ни в одном случае, отмечались незначительная извитость магистральных сосудов и сужение угла между височными сосудистыми аркадами, состояние заднего полюса оставалось стабильным, в проекции ранее существовавшего вала пролиферации патологических изменений выявлено не было, отмечалось восстановление сосудистой архитектуры с прорастанием сосудов в ранее аваскулярную сетчатку (рис. 5, в).

В контрольной группе при проведении оперативного лечения выявлялась более зрелая фиброваскулярная ткань с большей силой адгезии к сетчатке, отделить ЗГМ на всем протяжении от сетчатки не удалось в 21 (75%) случае, для максимального удаления СТ использовали режим shave. Все это, безусловно, удлиняло время операции (в среднем 35–45 мин), а следовательно, и время анестезиологического пособия.

В местах плотной адгезии ЗГМ с сетчаткой выполняли эндолазеркоагуляцию сетчатки с целью профилактики регматогенных разрывов в послеоперационном периоде вследствие истончения сетчатки.

В послеоперационном периоде гемофтальм наблюдался в семи глазах, в трех глазах он купировался самостоятельно, в четырех — на 4–6-й день выполнялась микроинвазивная ревизия витреальной полости с вымыванием гема.

Через 7 дней после хирургического лечения воспалительных явлений не наблюдалось, определялось снижение сосудистой активности, отмечались геморагии в проекции вала и в заднем полюсе. В проекции вала пролиферации сохранялась отслойка сетчатки, которая несколько уплощилась и уменьшилась по площади.

Через 1 мес в 24 (85,7%) глазах сетчатка прилегла полностью, практически во всех глазах наблюдался продолженный рост новообразованных сосудов в ранее аваскулярную периферическую сетчатку, на периферии сетчатки отмечались атрофические хориоретинальные очаги после ЛКС.

Через 3 мес локальная отслойка сетчатки в проекции вала пролиферации сохранялась в девяти глазах (32,1%). Продолженный рост сосудов имел аномальное направление в трех глазах, но ни в одном из них не завершился полностью. Сглаженность центрального рефлекса отмечалась в 11 (39,3%) глазах.

Через 6 мес во всех глазах наблюдался стойкий регресс заболевания, частичное неприлегание сетчатки в проекции вала отмечалось в девяти глазах

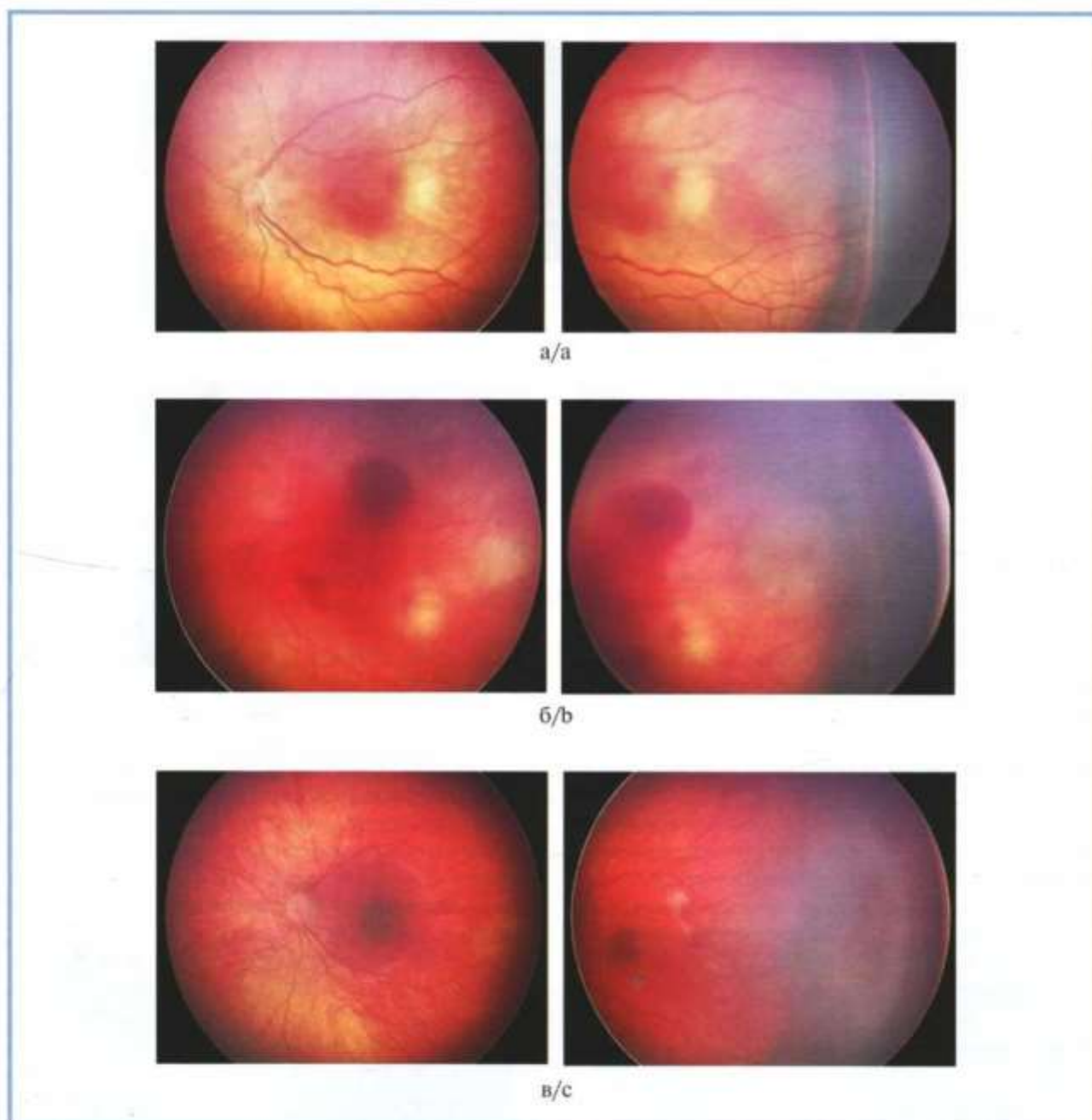


Рис. 5. Фотография глазного дна пациента с неблагоприятным типом течения III стадии активной РН (основная группа).

На фотографиях, расположенных слева, показана центральная зона глазного дна; на фотографиях, расположенных справа, — височная зона глазного дна. а — до первичной витрэктомии; б — через 7 дней после первичной витрэктомии; в — через 12 мес после первичной витрэктомии.

Fig. 5. Eye fundus photo of a patient with unfavorable progression of stage III active ROP (main group).

The photographs on the left show the central area of the fundus; on the right side — temporal sector of the fundus. а — before primary vitrectomy; б — seven days after primary vitrectomy; в — 12 months after primary vitrectomy.

(32,1%), на периферии сетчатки сохранялись узкие участки аваскулярной сетчатки.

Через 12 мес полное прилегание сетчатки отмечено в 21 (75%) глазу, центральный рефлекс сформирован правильно в 17 глазах, на периферии сетчатки отмечались массивные хориоретинальные очаги атрофии после ЛКС, концевые сосуды были сужены, выпрямлены, имели неправильный ход, сохранялись участки аваскулярной сетчатки.

Обсуждение

Благодаря многолетнему разноплановому изучению РН понимание патофизиологии этого заболевания постепенно расширялось и углублялось, и на сегодняшний день в его развитии выделяют три фазы [10, 11]. При этом во 2-ю фазу, когда массивная экспрессия фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) запускает

аберрантный интравитреальный ангиогенез, наиболее патогенетически обоснованными являются ретинопексия аваскулярной сетчатки или интравитреальное введение антиангиогенного препарата, а в 3-й фазе, когда развивается отслойка сетчатки, — витреоретинальная хирургия.

Транспупиллярная лазерная коагуляция сетчатки долгие годы остается золотым стандартом в лечении активной РН [5, 12]. До последнего времени витрэктомии проводили либо вторым этапом, при прогрессировании заболевания вследствие неэффективной ЛКС, либо при тяжелых формах ОС [8, 13, 14].

Анти-VEGF-терапия ингибирует патологическую интравитреальную неоваскуляризацию, однако может приводить к усилению тракционного воздействия фиброваскулярной ткани с последующим формированием разрывов сетчатки и прогрессирующей отслойкой, вызывать непредсказуемую раннюю и/или позднюю реактивацию, а также оказывать неблагоприятное системное воздействие [15].

Современный уровень технологического оснащения витреоретинальной хирургии (операционные микроскопы с бесконтактными линзами, офтальмологические комбайны с высокой частотой резов и интраоперационным контролем внутриглазного давления, переход на микроинвазивную хирургию 27G) способен обеспечить высокую безопасность и эффективность хирургического лечения РН. Однако если патологический процесс дошел до формирования ОС, то снижение анатомических и функциональных результатов неизбежно.

Важно также стремиться к тому, чтобы лечение было одноэтапным, поскольку любой неполноценный протокол первичных лечебных мероприятий снижает возможности последующих в том, что касается достижения высоких результатов.

Впервые первичную витрэктомии применили в лечении пациентов с задней агрессивной РН на стадии манифестации, у которых частота прогрессирования, несмотря на выполненную в полном объеме ЛКС, достигает 40% [16]. Были найдены критерии, на основе которых определены показания к первичной витреальной хирургии, когда лазерное лечение заведомо является неэффективным. На основании клинико-морфометрических данных, таких как протяженность вала экстраретинальной пролиферации, диаметр и коэффициент извитости ретинальных артерий, была разработана и внедрена в клиническую практику прогностическая модель для выбора тактики лечения задней агрессивной РН на стадии манифестации [4].

Неблагоприятный тип течения III стадии активной РН также заслуживает особого внимания в отношении тактики лечения. Поэтому ведется активный поиск прогностических признаков развития ОС на доклиническом уровне, что позволит своевременно провести первичное витрео-

ретинальное вмешательство, не допустив тем самым дальнейшего прогрессирования заболевания до IV стадии.

По данным патоморфологических исследований, триггером формирования ОС при активной РН является ретиновитреальная неоваскуляризация, которая взаимодействует со структурами СТ и ЗГМ, что запускает каскад пролиферативной реакции с последующим образованием тракций и формированием ОС [17].

Для раннего выявления экстраретинальной неоваскуляризации наиболее информативным является исследование методом СОКТ в проекции вала пролиферации, которое позволяет выявить распространение неоваскуляризации из плоскости сетчатки в СТ на ранних стадиях. Именно это состояние является показанием к первичной витрэктомии.

Ретроспективный анализ контрольной группы пациентов, у которых произошло прогрессирование после ЛКС и которым потребовалось проведение витрэктомии вторым этапом, по данным СОКТ и ОКТ-А, показал распространение неоваскуляризации за пределы плоскости сетчатки, ее взаимодействие с ЗГМ и структурами СТ на ранних стадиях заболевания, тракционные изменения подлежащей сетчатки, зоны ретинолизиса и уплотнения ЗГМ.

Поэтому в дальнейшем при выявлении у пациентов с неблагоприятным типом течения III активной РН вышеперечисленных признаков по данным СОКТ и ОКТ-А выполняли хирургическое лечение — первичную витрэктомии.

Тщательный мониторинг ранней фиброваскулярной активности, которая предвещает ОС, важен для определения оптимальных сроков эффективного хирургического лечения и наилучшего баланса между рисками и преимуществами витреального вмешательства. В 2020 г. была разработана ангиологическая классификация активной РН на основе информативных прогностических признаков (по данным флюоресцентной ангиографии глазного дна, флюоресцентной иридоангиографии, ОКТ-А и цветового дуплексного сканирования) и создана прогностическая модель, с высокой долей вероятности обеспечивающая достоверное установление типа течения заболевания (благоприятного — не менее 96%, неблагоприятного — не менее 78%), который является определяющим в выборе тактики ведения пациентов. Высокоинформативные методы исследования позволили определить специфические особенности течения активной РН с выявлением на доклиническом уровне прогностических признаков неблагоприятного типа течения заболевания, который требует активных лечебных мероприятий, поскольку самостоятельный регресс невозможен, а отсутствие своевременного лечения приведет к дальнейшему прогрессированию патологического процесса [18].

В отношении интраоперационных особенностей первичной витрэктомии следует отметить, что у младенцев прилегание СТ к сетчатке очень плотное. Разработанный метод интраоперационной ЗОСТ наконечником витреотома с чередованием режимов «вакуум»/«резь» позволил эффективно отделить ЗГМ и полностью освободить сетчатку на всем протяжении.

В ходе операции эндолазеркоагуляцию не проводили, антиангиогенные препараты не вводили, чтобы создать условия для нормального ангиогенеза в толще сетчатки вплоть до зубчатой линии, что и было подтверждено результатами послеоперационного динамического мониторинга.

В пользу витреоретинальной хирургии на ранних стадиях активной РН говорит и тот факт, что фиброваскулярная пролиферация, в случае стабилизации процесса лазерным или антиангиогенным лечением, в рубцовый период может явиться причиной ОС и эта угроза сохраняется на протяжении всей жизни. Исходя из этого, как только патологический процесс выходит из плоскости сетчатки, в васкуляризированной ее зоне, перед валом пролиферации, и вовлекается СТ, необходимо проведение витрэктомии.

Выводы

1. На сегодняшний день остается актуальным поиск четкого соответствия патогенетически обоснованного метода лечения и сроков его проведения стадии патологического процесса РН.

2. Экстраретинальная ретиновитреальная неоваскуляризация, по данным мультимодальной предоперационной диагностики, указывает на необходимость проведения витреретинальной хирургии как патогенетически обоснованного способа лечения при неблагоприятном типе течения III стадии активной РН.

3. Современные технологии диагностики, мониторинга и витреоретинальной хирургии способствуют увеличению роста числа положительных результатов хирургического лечения активных стадий РН.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.Т., И.Т.

Сбор и обработка материала: Ю.С., Е.Е., А.В.

Написание текста: Н.Ю., Е.Е.

Редактирование: И.Т., С.И.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Terry TL. Retrolental fibroplasias. *J Pediatr*. 1946;29(6):770-773. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(46\)80009-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(46)80009-x)
2. Терешенко А.В., Чухраев А.М. *Современные аспекты диагностики, лечения и организации высокотехнологичной офтальмологической помощи детям с активными стадиями ретинопатии недоношенных*. М.: Издательство «Офтальмология»; 2016. Tereshchenko AV, Chukhraev AM. *Sovremennye aspekty diagnostiki, lecheniya i organizatsii vysokotekhnologichnoy oftal'mologicheskoy pomoshchi detyam s aktivnymi stadiyami retinopatii nedonoshennykh* [Modern aspects of diagnosis, treatment and organization of high-tech ophthalmological care for children with active stages of retinopathy of prematurity]. M.: Publishing house «Ophthalmology»; 2016. (In Russ.).
3. Wilson CM, Ells AL, Fielder AR. The challenge of screening for retinopathy of prematurity. *Clin Perinatol*. 2013;40:241-259. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2013.02.003>
4. Терешенко А.В., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А., Терешенкова М.С., Ерохина Е.В., Исаев С.В. Прогностическая модель для определения показаний к лазерному либо хирургическому лечению задней агрессивной ретинопатии недоношенных на стадии манифестации. *Офтальмология*. 2018;15(2S):31-39. Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, Sidorova YuA, Tereshchenkova MS, Erokhina EV, Isaev SV. Prognostic model for determining indications for laser or surgical treatment of aggressive posterior retinopathy of prematurity at the stage of manifestation. *Ophthalmology = Oftal'mologiya*. 2018;15(2S):31-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-31-39>
5. Терешенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Трифаненкова И.Г., Сидорова Ю.А. Лечение активных стадий ретинопатии недоношенных с использованием паттерновой технологии лазеркоагуляции сетчатки. *Бюллетень СО РАМН*. 2014;34(3):98-103. Tereshchenko AV, Bely YuA, Volodin PL, Trifanenkova IG, Sidorova YuA. Treatment of active stages of retinopathy of prematurity using pattern technology of retinal laser coagulation. *Bulletin SO RAMS = Byulleten' SO RAMN*. 2014;34(3):98-103. (In Russ.).
6. Бикбов М.М., Зайнутдинова Г.Х., Файзуллина А.С. Лазерная коагуляция сетчатки при пороговых и постпороговых стадиях ретинопатии недоношенных. *Точка зрения. Восток—Запад*. 2017;(2):37-39. Bikbov MM, Zainutdinova GK, Fayzullina AS. Laser coagulation of the retina in threshold and post-threshold stages of retinopathy of prematurity. *Point of View. East — West = Tochka zreniya. Vostok—Zapad*. 2017;(2):37-39. (In Russ.).
7. Володин П.Л., Яблокова И.А., Узуныан Д.Г. Лазеркоагуляция сетчатки у детей с тяжелыми стадиями активной ретинопатии недоношенных. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(1):57-59. Volodin PL, Yablokova IA, Uzunyan DG. Laser coagulation of the retina in children with severe stages of active retinopathy of prematurity. *Modern Technologies in Ophthalmology = Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016;(1):57-59. (In Russ.).
8. Терешенко А.В., Белый Ю.А., Панамарева С.В. Тактика хирургии отслойки сетчатки при прогрессировании ретинопатии недоношенных после лазерного лечения. *Бюллетень СО РАМН*. 2015;35(1):28-32. Tereshchenko AV, Bely YuA, Panamareva SV. Tactics of surgery for retinal detachment in the progression of retinopathy of prematurity after laser treatment. *Bulletin SO RAMS = Byulleten' SO RAMN*. 2015;35(1):28-32. (In Russ.).
9. Терешенко А.В., Белый Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терешенкова М.С. Рабочая классификация ранних стадий ретинопатии недоношенных. *Офтальмохирургия*. 2008;(1):32-34. Tereshchenko AV, Bely YuA, Trifanenkova IG, Tereshchenkova MS. Working classification of early stages of retinopathy of prematurity. *Oftal'mokhirurgiya*. 2008;(1):32-34. (In Russ.).
10. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;17(364(7)):603-615. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1007374>
11. Hartnett ME. Studies on the pathogenesis of avascular retina and neovascularization into the vitreous in peripheral severe retinopathy of prematurity (an American Ophthalmological Society Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2010;108:96-119.
12. Karoch D, Dogra M, Aggarwal K, Sanghi G, Ramanuj S, Handa S, Dogra M. Posterior zone I retinopathy of prematurity: spectrum of disease and outcome after laser treatment. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(1):87-93. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2018.03.005>
13. Kuprijanowicz L, Kubasik-Kładna K, Modrzejewska M. Outcomes of surgical management of retinopathy of prematurity — An overview. *Klin Oczna*. 2014;116:138-141.

14. Карякин М.А., Коротких С.А., Степанова Е.А., Хлопотов С.В. Витрео-ретиальная хирургия в лечении IV стадии ретинопатии недоношенных активного периода. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2012;(1):15-18.
Karyakin MA, Korotkikh SA, Stepanova EA, Khlopotov SV. Vitreoretinal surgery in the treatment of stage IV retinopathy of prematurity in the active period. *Russian Pediatric Ophthalmology = Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2012;(1):15-18. (In Russ.).
15. Dorta P, Kychenthal A. Treatment of type 1 retinopathy of prematurity with intravitreal bevacizumab (avastin). *Retina*. 2010;30:24-31.
<https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181ca1457>
16. Терешенко А.В., Белый Ю.А., Сидорова Ю.А., Трифаненкова И.Г., Терешенкова М.С., Юдина Ю.А. Техника витрэктомии при задней агрессивной ретинопатии недоношенных. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(1):32-37.
Tereshchenko AV, Bely YuA, Sidorova YuA, Trifanenkova IG, Tereshchenkova MS, Yudina YuA. Vitrectomy technique for aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(1):32-37. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma2018134132-37>
17. Hirose T, Sang DN. Vitreous Changes in Retinopathy of Prematurity. The Vitreous and Vitreoretinal Interface. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 1987;223(1):165-177.
https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1901-7_11
18. Трифаненкова И.Г., Терешенко А.В. Комплексная оценка состояния сосудистой системы глаза при активной ретинопатии недоношенных. М.: Издательство «Офтальмология»; 2022.
Trifanenkova IG, Tereshchenko AV. *Kompleksnaya otsenka sostoyaniya sossudistoy sistemy glaza pri aktivnoy retinopatii nedonoshennykh* [Comprehensive assessment of the state of the vascular system of the eye with active retinopathy of prematurity]. M.: Publishing house «Ophthalmology»; 2022. (In Russ.).

Поступила 03.08.2022

Received 03.08.2022

Принята к печати 12.12.2022

Accepted 12.12.2022

Роль эндотелина-1 в патогенезе семейной экссудативной витреоретинопатии

© Л.А. КАТАРГИНА, Н.Б. ЧЕСНОКОВА, Е.В. ДЕНИСОВА, Е.А. ГЕРАСЬКИНА, Т.А. ПАВЛЕНКО, О.В. БЕЗНОС, О.А. ЛISOVСКАЯ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое наследственное заболевание, характеризующееся патологической васкуляризацией сетчатки с прогрессирующим и переменным течением. Механизмы прогрессирования заболевания остаются до конца не ясными. Одним из веществ, играющих важную роль в патогенезе сосудистых заболеваний сетчатки, является эндотелин (ЭТ). Установлено, что гипоксия тканей усиливает экспрессию гена, кодирующего ЭТ-1, а ЭТ-1 может локально продуцироваться в глазу.

Цель исследования. Оценить возможную роль ЭТ-1 в патогенезе СЭВР.

Материал и методы. В НМИЦ ГБ им. Гельмгольца обследовано 85 пациентов с СЭВР в возрасте от 1 мес до 17 лет. Определение концентрации ЭТ-1 проведено у 19 пациентов с СЭВР в сыворотке крови (СК; $n=17$) и слезной жидкости (СЖ; $n=18$) и у 16 пациентов группы контроля (СК — $n=9$, СЖ — $n=16$).

Результаты. Медиана содержания ЭТ-1 в СЖ и СК у пациентов с СЭВР значительно превышала аналогичные показатели в группе контроля (в СЖ — 13,74 и 4,66 пг/мл, в СК — 21,61 и 9,21 пг/мл соответственно; $p<0,001$).

Заключение. Повышение концентрации ЭТ-1 в СЖ и СК пациентов с СЭВР в сравнении с контрольной группой указывает на его участие в патогенезе заболевания.

Ключевые слова: семейная экссудативная витреоретинопатия, эндотелин-1, патогенез, витреоретинальная патология у детей.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Катаргина Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Чеснокова Н.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

Денисова Е.В. — <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>

Гераськина Е.А. — e-mail: slinko.amalgam@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5306-2534>

Павленко Т.А. — <https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

Безнос О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

Лисовская О.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7787-8581>

Автор, ответственный за переписку: Гераськина Е.А. — e-mail: slinko.amalgam@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Катаргина Л.А., Чеснокова Н.Б., Денисова Е.В., Гераськина Е.А., Павленко Т.А., Безнос О.В., Лисовская О.А. Роль эндотелина-1 в патогенезе семейной экссудативной витреоретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):14–18.

<https://doi.org/10.17116/oftalma202313905114>

The role of endothelin-1 in the pathogenesis of familial exudative vitreoretinopathy

© L.A. KATARGINA, N.B. CHESNOKOVA, E.V. DENISOVA, E.A. GERASKINA, T.A. PAVLENKO, O.V. BEZNOS, O.A. LISOVSKAJA

Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) is a rare hereditary disease characterized by pathological retinal vascularization with a progressive and variable course. The mechanisms of disease progression remain unclear. One substance that plays an important role in the pathogenesis of retinal vascular diseases is endothelin (ET). It was found that tissue hypoxia enhances the expression of the gene encoding ET-1, and ET-1 can be locally produced in the eye.

Purpose. The study evaluates the possible role of endothelin-1 in the pathogenesis of FEVR.

Material and methods. The study included 85 patients with FEVR aged from 1 months to 17 years who were examined in Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases. The concentration of ET-1 was evaluated in 19 patients with FEVR in the blood serum ($n=17$), lacrimal fluid ($n=18$) and 16 patients from the control group.

Results. The median of ET-1 in the lacrimal fluid in patients with FEVR was 13.74 pg/mL, respectively, which exceeded the same indicator of the control group 4.66 pg/mL by 2.5 times ($p<0.001$). The median of ET-1 in the blood serum exceeded the control group by 2.4 times (21.61 pg/mL and 9.21 pg/mL, respectively, $p<0.001$).

Conclusions. An increase in the concentration of ET-1 in the lacrimal fluid and blood serum of patients with FEVR in comparison with the control group indicates its involvement in the pathogenesis of the disease.

Keywords: familial exudative vitreoretinopathy, endothelin-1, pathogenesis, vitreoretinal pathology in children.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Katargina L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4857-0374>

Chesnokova N.B. — <https://orcid.org/0000-0002-7856-8005>

Denisova E.V. — <https://orcid.org/0000-0003-3735-6249>

Geraskina E.A. — e-mail: slinko.amalgam@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5306-2534>

Pavlenko T.A. — <https://orcid.org/0000-0001-8032-4248>

Beznos O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7557-4955>

Lisovskaja O.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7787-8581>

Corresponding author: Geraskina E.A. — e-mail: slinko.amalgam@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Katargina L.A., Chesnokova N.B., Denisova E.V., Geraskina E.A., Pavlenko T.A., Beznos O.V., Lisovskaja O.A. The role of endothelin-1 in the pathogenesis of familial exudative vitreoretinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):14–18. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905114>

Семейная экссудативная витреоретинопатия (СЭВР) — редкое наследственное преимущественно двустороннее заболевание, характеризующееся патологической васкуляризацией сетчатки с прогрессирующим и вариабельным течением [1–3].

Основным патогенетическим фактором прогрессирования СЭВР считается хроническая ишемия сетчатки, однако механизмы прогрессирования заболевания остаются до конца неясными. Исследования таких заболеваний, как ретинопатия недоношенных и диабетическая ретинопатия, свидетельствуют о важности биохимических нарушений в их развитии [4, 5]. Одним из биологически активных веществ, участвующих в патогенезе сосудистых заболеваний сетчатки, является эндотелин (ЭТ). Компоненты эндотелиновой системы обнаружены практически во всех структурах глаза [4].

Эндотелин — мощный вазоактивный пептид, встречающийся в трех изотипах: ЭТ-1, ЭТ-2 и ЭТ-3. Наиболее изучена в ауторегуляции сосудов глаза роль ЭТ-1 [4, 6]. Данный биопептид обладает наиболее сильным вазоконстрикторным действием, однако его действие зависит от концентрации: при ее снижении происходит вазодилатация, а при повышении — выраженное сужение сосудов. Кроме того, повышение уровня ЭТ-1 способствует ангиогенезу и оказывает профиброгенное действие [4].

Астроциты сетчатки в норме экспрессируют и накапливают ЭТ-1 [7, 8]. ЭТ-1 способствует ангиогенезу, усиливая экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF), а также влияя на пролиферацию эндотелиальных клеток, миграцию, инвазию, формирование сосудистой трубки [4, 9]. Установлено, что экспрессия гена ЭТ-1 человека возрастает при гипоксии в связи с накоплением фактора HIF-1 α , который, в свою очередь, усиливает синтез VEGF и ЭТ-1 [9–11].

Профиброгенное действие ЭТ-1 заключается в стимуляции синтеза коллагена I и III типа, индукции профиброгенных цитокинов [12].

ЭТ-1 локально продуцируется в глазу при пролиферативной витреоретинопатии, в том числе диабе-

тической [13–16]. При этом установлено повышение концентрации ЭТ-1 как в стекловидном теле [13, 15], так и в плазме крови [14].

ЭТ-2 и ЭТ-3 обнаруживаются в тканях глаза в меньших, чем ЭТ-1, концентрациях и обладают сходными функциями, однако значительно менее изучены [4, 5].

До настоящего времени ЭТ-1 у пациентов с СЭВР не изучался.

Цель исследования — оценить возможную роль ЭТ-1 в патогенезе СЭВР.

Материал и методы

В НИИЦ ГБ им. Гельмгольца обследовано 85 пациентов с СЭВР в возрасте от 1 мес до 17 лет. Определение концентрации ЭТ-1 проведено у 19 пациентов с СЭВР в возрасте от 5 мес до 17 лет (в среднем 4,5 года), из них девочек — 8 (42%), мальчиков — 11 (58%); в сыворотке крови (СК; $n=17$) и в слезной жидкости (СЖ; $n=18$), а также у пациентов из группы контроля, сопоставимой по возрасту и полу с группой пациентов с СЭВР: в СК ($n=9$) и в СЖ ($n=16$).

Диагноз СЭВР был поставлен на основании характерных клинических проявлений заболевания (аваскулярная зона, изменения сосудов на границе с ней, субретиальный экссудат и преретиальный фиброз, неоваскуляризация, складки и отслойка сетчатки), характера его течения, отягощенного семейного анамнеза и/или результатов молекулярно-генетического исследования [1, 2]. Распределение по стадиям проводилось в соответствии с классификацией СЭВР, предложенной S. Pendergast и M. Trese и дополненной T.M. Ranchod и соавт. [17]. В группу контроля включали соматически здоровых пациентов с первичным косоглазием, сужением слезоотводящих путей без инфекционного процесса.

Все наблюдаемые дети с СЭВР рождены от нормально протекавшей беременности в срок, развивались по возрасту, соматически здоровы.

У 15 пациентов наблюдалось двустороннее поражение глаз, из них у 12 — асимметричное по стадиям.

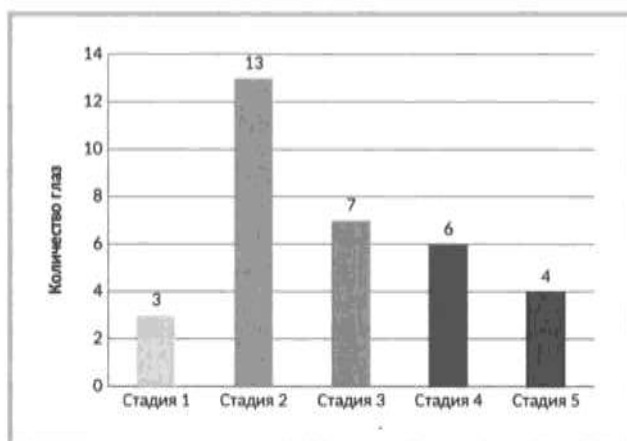


Рис. 1. Распределение глаз с СЭВР по стадиям.

Fig. 1. Distribution of eyes with FEVR by disease stage.

Стадия 1 обнаружена в трех глазах (9%) трех пациентов, стадия 2 — в 13 глазах (40%) восьми пациентов, стадия 3 — в семи глазах (21%) семи пациентов, стадия 4 — в шести глазах (18%) шести пациентов, стадия 5 — в четырех глазах (12%) четырех пациентов (рис. 1).

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включая детальную офтальмоскопию в условиях мириаза и фоторегистрацию глазного дна. Слезу забирали из обоих глаз утром до всех манипуляций с помощью стерильной фильтровальной бумаги шириной 5 мм, которую закладывали за нижнее веко (как при проведении теста Ширмера). За день до взятия СЖ пациенты не закапывали лекарственные препараты. Компоненты СЖ элюировали физиологическим раствором, в элюате проводили исследование. Кровь из локтевой вены брали натощак. СЖ и СК после центрифугирования немедленно замораживали и хранили при температуре не выше -20°C .

Определение уровня ЭТ-1 в образцах проводили на полуавтоматическом анализаторе для иммуноферментного анализа с использованием набора реактивов ELISA Kit for Endothelin-1.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и BioStat 2008 for Windows. Были применены методы описательной статистики и корреляционного анализа. Во всех процедурах статистического анализа за уровень значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты

Содержание ЭТ-1 в СЖ пациентов с СЭВР колебалось от 8,86 до 26,4 пг/мл, медиана составила 13,74 пг/мл, что превышало аналогичный показатель группы контроля (4,66 пг/мл) в 2,5 раза ($p < 0,001$). Медиана содержания ЭТ-1 в СК пациентов с СЭВР была несколько выше, чем в СЖ, и составила 21,61 пг/мл, что также превышало медиану в группе контроля (9,21 пг/мл; $p < 0,001$; см. таблицу).

Учитывая, что повышение концентрации ЭТ-1 происходит как в СЖ, так и в СК у пациентов с СЭВР, можно предположить участие системных механизмов в патогенезе заболевания.

Корреляции содержания ЭТ-1 и стадии заболевания выявлено не было ($p > 0,05$), что, возможно, обусловлено малой выборкой пациентов. Однако уже на ранних стадиях СЭВР уровень ЭТ-1 в СЖ и СК был выше, чем у пациентов группы контроля (рис. 2, 3). Кроме того, следует отметить, что повышение концентрации ЭТ-1 в СЖ выявлено и в парных здоровых глазах при одностороннем заболевании (см. рис. 2).

Учитывая возможную связь влияния экссудации на уровень ЭТ-1, мы сравнили его показатели в двух группах — с экссудацией и без нее (рис. 4). Медиана содержания ЭТ-1 в СЖ в глазах с экссудацией (16 глаз) составила 16,32 пг/мл, что было несколько выше, чем в группе без экссудации (18 глаз) — 13,28 пг/мл и в контрольной группе (16 глаз) — 4,75 пг/мл ($p > 0,05$). Стоит отметить, что медиана содержания ЭТ-1 в СЖ в здоровых глазах пациентов с СЭВР значимо превышала таковую в контрольной группе ($p < 0,001$). Учитывая асимметричное по стадиям и наличию экссудации течение СЭВР в парных глазах большинства пациентов, корреляций между концентрацией ЭТ-1 в СЖ и СК и наличием экссудации не обнаружено ($p > 0,05$).

Обсуждение

Нами впервые проведен анализ концентрации ЭТ-1 в СЖ и СК у детей с разной выраженностью клинических проявлений СЭВР. Обнаружено значимое увеличение концентрации ЭТ-1 у пациентов с СЭВР по сравнению с группой контроля как в СЖ, так и в СК, что может свидетельствовать о важной роли ЭТ-1 в патогенезе СЭВР.

Полученные результаты сходны с ранее описанными изменениями у пациентов с другими

Концентрация ЭТ-1 в СЖ и СК у пациентов с СЭВР и группы контроля, пг/мл, медиана [25-й; 75-й перцентили]
Concentration of ET-1 in the lacrimal fluid and blood serum of patients with FEVR and controls, pg/mL, median [25th; 75th percentiles]

Концентрация ЭТ-1	Пациенты с СЭВР, n=18	Группа контроля, n=16	p
В СЖ	13,74 [11,69; 19,53]	4,66 [3,56; 7,63]	<0,001
В СК	21,61 [17,52; 28,12]	9,21 [8,54; 10,29]	<0,001



Рис. 2. Медиана концентрации ЭТ-1 в СЖ пациентов с разными стадиями СЭВР и пациентов в группе контроля.

Fig. 2. Median concentration of ET-1 in the lacrimal fluid of patients with different stages of FEVR and in the control group.



Рис. 3. Медиана концентрации ЭТ-1 в СК пациентов с разными стадиями* СЭВР и пациентов группы контроля.

* — учитывали глаз с более тяжелой стадией СЭВР.

Fig. 3. Median concentration of ET-1 in the blood serum of patients with different stages* of FEVR and in the control group.

* — the eye with a more severe stage of FEVR was considered.

пролиферативными заболеваниями сетчатки, что может указывать на наличие общих путей патогенеза [12, 13, 15].

Предполагаем, что ЭТ-1 может как пропотевать в СЖ из крови, так и продуцироваться в слезной железе [18], однако ведущий механизм повышения его концентрации при СЭВР остается неясен и требует дальнейшего изучения.

Имеются исследования, указывающие на прогностическое значение ЭТ-1 и VEGF-A при пролиферативной диабетической ретинопатии [12]. Кроме того, установлено, что у пациентов с диабетом 1-го типа уровень ЭТ-1 в плазме крови коррелирует с выраженностью микроангиопатии сетчатки [19]. Возможно,

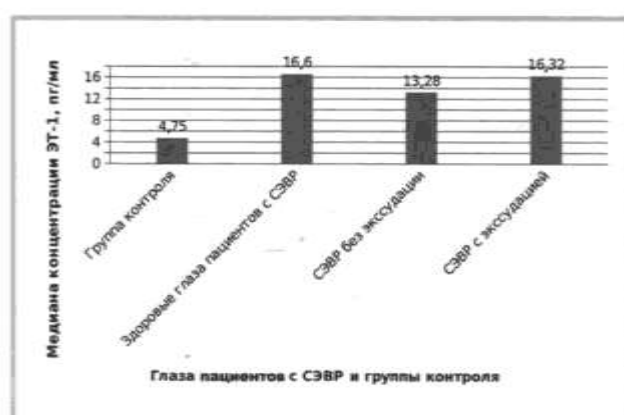


Рис. 4. Медиана концентрации ЭТ-1 в СЖ пациентов с СЭВР (с наличием экссудации и без нее) и пациентов группы контроля.

Fig. 4. Median concentration of ET-1 in the lacrimal fluid of patients with FEVR (with and without exudation) and in the control group.

концентрация ЭТ-1 также связана с прогрессированием СЭВР, что требует дальнейшего динамического исследования на большей выборке пациентов.

Экспериментально доказано, что блокаторы ЭТ-1 восстанавливают кровообращение в сетчатке при окклюзии ретинальных сосудов [6]. Предполагается, что медикаментозное снижение содержания ЭТ-1 может стать способом предотвращения тракционной отслойки сетчатки при пролиферативной диабетической ретинопатии [6]. Учитывая участие ретинальной ишемии и пролиферативного компонента в патогенезе СЭВР, воздействие на эндотелиновую систему глаза может оказаться перспективным направлением фармакологической терапии, имеющей целью замедление и остановку прогрессирования заболевания.

Заключение

В исследовании впервые обнаружено значимое повышение концентрации ЭТ-1 в СЖ и СК детей с СЭВР, в том числе на ранних стадиях заболевания, что подтверждает его участие в патогенезе заболевания.

Необходимо продолжить изучение корреляционных связей между повышением концентрации ЭТ-1 и стадией и скоростью прогрессирования СЭВР. Дальнейшее изучение роли ЭТ-1 перспективно не только в плане понимания патогенеза забо-

левания, но и в плане открытия новых возможностей прогнозирования течения и лечения СЭВР.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Л.К., Н.Ч., Е.Д., Е.Г.

Сбор и обработка материала: Е.Г., Т.П., О.Б., О.Л.

Статистическая обработка: Т.П., О.Л., Е.Г.

Написание текста: Е.Г.

Редактирование: Л.К.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Criswick V, Schepens CL. Familial exudative vitreoretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1969;68:578-594.
2. Gilmour DF. Familial exudative vitreoretinopathy and related retinopathies. *Eye (Lond)*. 2015;29:1-14.
3. Xia F, Liu J, Fei P, et al. Diagnosis of complicated FEVR preoperatively and intra-/post-operatively: characteristics and risk factors for diagnostic timing. *BMC Ophthalmol*. 2019;19:126.
4. Чеснокова Н.Б., Павленко Т.А., Безнос О.В., Григорьев А.В. Роль эндотелиновой системы в патогенезе глазных болезней. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(1):117. Chesnokova NB, Pavlenko TA, Beznos OV, Grigor'ev AV. The role of the endothelin system in the pathogenesis of eye diseases. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2020;136(1):117. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013601117>
5. Patel C, Nanyaman SP, Zhang W, et al. Activation of the endothelin system mediates pathological angiogenesis during ischemic retinopathy. *Am J Pathol*. 2014;184(11):3040-3051. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2014.07.012>
6. Salvatore S, Vingolo EM. Endothelin-1 role in human eye: a review. *J Ophthalmol*. 2010;2010:354645.
7. Ripodas A, de Juan JA, Roldán-Pallares M, Bernal R, Moya J, Chao M, López A, Fernández-Cruz A, Fernández-Durango R. Localisation of endothelin-1 mRNA expression and immunoreactivity in the retina and optic nerve from human and porcine eye. Evidence for endothelin-1 expression in astrocytes. *Brain Res*. 2001;912(2):137-143. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02731-7](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02731-7)
8. Torbidoni V, Iribarne M, Ogawa L, Prasanna G, Suburo AM. Endothelin-1 and endothelin receptors in light-induced retinal degeneration. *Exp Eye Res*. 2005;81(3):265-275. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.12.024>
9. Grimshaw MJ. Endothelins and hypoxia-inducible factor in cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):233-244. <https://doi.org/10.1677/ERC-07-0057>
10. Spinella F. The interplay between hypoxia, endothelial and melanoma cells regulates vascularization and cell motility through endothelin-1 and vascular endothelial growth factor. *Carcinogenesis*. 2014;35:840-848.
11. Niranjana G, Srinivasan AR, Srikanth K, et al. Evaluation of Circulating Plasma VEGF-A, ET-1 and Magnesium Levels as the Predictive Markers for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Indian J Clin Biochem*. 2019;34(3):352-356. <https://doi.org/10.1007/s12291-018-0753-y>
12. Rodríguez-Pascual F, Busnadiego O, González-Santamaría J. The profibrotic role of endothelin-1: is the door still open for the treatment of fibrotic diseases? *Life Sci*. 2014;118:156-164. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2013.12.024>
13. Roldán-Pallares M, Rollin R, Martínez-Montero JC, Fernández-Cruz A, Bravo-Llata C, Fernández-Durango R. Immunoreactive endothelin-1 in the vitreous humor and epiretinal membranes of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2007;27(2):222-235.
14. Roldán-Pallares M, Rollin R, Bernal R, Ripodas A, Marañón JA, Fernández-Cruz A, Fernández-Durango R. Proliferative vitreoretinopathy: immunoreactive endothelin-1. *Ann Ophthalmol*. 2004;36:24-28.
15. Adamiec-Mroczek J, Oficjalska-Młyniczak J, Misiuk-Hojło M. Roles of endothelin-1 and selected proinflammatory cytokines in the pathogenesis of proliferative diabetic retinopathy: Analysis of vitreous samples. *Cytokine*. 2010;49(3):269-274. Epub 2009 Dec 16. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2009.11.004>
16. Chang W, Lajko M, Fawzi AA. Endothelin-1 is associated with fibrosis in proliferative diabetic retinopathy membranes. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191285. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191285>
17. Ranchod TM, Ho LY, Drenser KA, et al. Clinical presentation of familial exudative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2070-2075.
18. Takashima Y, Takagi H, Takahashi M, Reinach PS, Mircheff AK, Warren DW, Yoshimura N. Endothelin protein expression in tear glands of the rabbit. *Curr Eye Res*. 1996;15(7):768-773. <https://doi.org/10.3109/02713689609003461>
19. Chakravarthy U, Hayes RG, Stitt AW, Douglas A. Endothelin expression in ocular tissues of diabetic and insulin-treated rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(10):2144-2151.

Поступила 16.03.2022

Received 16.03.2022

Принята к печати 15.04.2022

Accepted 15.04.2022

**Собственные разработки
и продукты для
импортозамещения**

**Масштабное
биотехнологическое
производство**

**Партнерство с ведущими
научными центрами**

**Представительства
в России и за рубежом**

10 000+ **22**
единиц продукции года на рынке

6 000+ **11**
высококвалифицированных производственных
сотрудников площадок

**Группа компаний «Р-Фарм» –
один из лидеров инновационных
технологий здоровья**

«Р-Фарм» предлагает комплексные решения для системы здравоохранения и специализируется на исследованиях, разработке, производстве и коммерциализации лекарственных средств, лабораторного оборудования, медицинской техники, а также товаров для красоты и здоровья.

r-pharm.com



Р-ФАРМ

Инновационные
технологии
здоровья



Биометрические характеристики слезоотводящих путей в норме и при дакриостенозе

© Е.Л. АТЬКОВА, В.Д. ЯРЦЕВ, М.А. ЕКАТЕРИНЧЕВ, Н.Ю. ШКОЛЯРЕНКО

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Несмотря на очевидный интерес к процессу, происходящему в слезоотводящих путях при нарушении их проходимости, в литературе представлено немного работ, имеющих своей целью измерение биометрических параметров слезоотводящих путей.

Цель исследования. Изучение биометрических характеристик слезоотводящих путей в норме и при дакриостенозе.

Материал и методы. В исследование включены 81 случай дакриостеноза и 38 случаев без патологии слезоотведения. Проводили компьютерную томографию с контрастированием слезоотводящих путей. Анализ биометрических параметров включал определение длины, объема и средней площади среза носослезного протока и канала. Рассчитывали отношение R^4/I^6 (где R — радиус носослезного протока; I — длина носослезного протока). Распределение величин оценивали при помощи теста Шапиро—Уилка. Межгрупповые различия оценивали при помощи теста Манна—Уитни и t -статистики для независимых выборок. Корреляционный анализ проводили по методу Спирмена. Проводили ROC-анализ. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты. Значимыми были различия в объеме ($p=0,004$) и средней площади среза носослезного протока ($p=0,014$), а также длине носослезного канала ($p=0,034$). Установлена взаимосвязь между возрастом обследуемого без патологии слезоотведения и длиной носослезного канала ($p=0,042$); длиной носослезного канала и объемом носослезного протока ($p=0,034$), а также объемом носослезного протока и носослезного канала при дакриостенозе ($p=0,017$). AUC-отношения R^4/I^6 при ROC-анализе составила 0,653 ($p=0,007$).

Заключение. Помимо очевидных различий обнаружено, что длина носослезного канала у обследуемых обеих групп достоверно различается. Мы рассматривали слезоотводящие пути как гидродинамическую систему, подчиняющуюся закону Пуазейля, поэтому вычисляли отношение R^4/I^6 . Значение этого отношения было различным ($p=0,016$), ROC-анализ показал высокую чувствительность и специфичность критерия. Это дает возможность использовать данное отношение как диагностический критерий дакриостеноза.

Ключевые слова: дакриостеноз, носослезный канал, носослезный проток, биометрия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Атькова Е.Л. — e-mail: evg.atkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9875-6217>

Ярцев В.Д. — e-mail: v.yartsev@niigb.ru, yartsev@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>

Екатеринчев М.А. — e-mail: maximus-ek@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8268-2540>

Школяренко Н.Ю. — e-mail: xboctoba@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4899-174X>

Автор ответственный за переписку: Екатеринбург М.А. — e-mail: maximus-ek@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Атькова Е.Л., Ярцев В.Д., Екатеринбург М.А., Школяренко Н.Ю. Биометрические характеристики слезоотводящих путей в норме и при дакриостенозе. Вестник офтальмологии. 2023;139(5):20–26. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905120>

Biometric characteristics of the lacrimal passages in healthy individuals and in patients with nasolacrimal duct obstruction

© E.L. ATKOVA, V.D. YARTSEV, M.A. EKATERINCHEV, N.YU. SHKOLYARENKO

Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Despite an obvious interest in the processes occurring in the lacrimal passages in their obstruction, there is few articles analyzing their biometric parameters.

Purpose. The study investigates the biometric characteristics of the lacrimal passages in healthy individuals and in patients with nasolacrimal duct obstruction.

Material and methods. The study included 81 cases of partial nasolacrimal duct obstruction and 38 cases without tear drainage insufficiency. All patients underwent computed tomography with dacryocystography. Analysis of the biometric parameters involved calculation of the length, volume, and average sectional area of the nasolacrimal duct and the nasolacrimal bony canal. The ratio R^4/I^6 was calculated (where R is the radius of the nasolacrimal duct; I is the length of the nasolacrimal duct). The normality of values was assessed using the Shapiro-Wilk test. Intergroup differences were assessed using the Mann-Whitney test and t -statistics for independent samples. Correlation analysis was performed according to the Spearman method. ROC analysis was carried out. Differences were considered significant at $p \leq 0,05$.

Results. There were significant differences in the volume ($p=0,004$) and the average sectional area of the nasolacrimal duct ($p=0,014$), as well as in the length of the nasolacrimal canal ($p=0,034$). Relationships were established between the age of patients without

tear drainage insufficiency and the length of the nasolacrimal canal ($p=0.042$); the length of the nasolacrimal canal and the volume of the nasolacrimal duct ($p=0.034$), as well as the volume of the nasolacrimal duct and the nasolacrimal canal in partial nasolacrimal duct obstruction ($p=0.017$). The AUC of the $R^2/16l$ ratio in the ROC analysis was 0.653 ($p=0.007$).

Conclusion. In addition to the obvious differences, it was found that the length of the nasolacrimal bony canal significantly differed in the subjects of both study groups. We considered the tear ducts as a hydrodynamic system obeying Poiseuille's law, so we calculated the ratio $R^2/16l$. The value of this ratio varied ($p=0.016$), and the ROC analysis showed high sensitivity and specificity of the criterion. This makes it possible to use this ratio as a diagnostic criterion for partial nasolacrimal duct obstruction.

Keywords: nasolacrimal duct obstruction, nasolacrimal duct, nasolacrimal canal, biometry.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Atkova E.L. — e-mail: evg.atkova@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-9875-6217>

Yartsev V.D. — e-mail: v.yartsev@niigb.ru; yartsev@ya.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2990-8111>

Ekaterinchev M.A. — e-mail: maximus-ek@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8268-2540>

Shkolyarenko N.Yu. — e-mail: xboctoba@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4899-174X>

Corresponding author: Ekaterinchev M.A. — e-mail: maximus-ek@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Atkova EL, Yartsev VD, Ekaterinchev MA, Shkolyarenko NYu. Biometric characteristics of the lacrimal passages in healthy individuals and in patients with nasolacrimal duct obstruction. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2023;139(5):20–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905120>

Дакриостеноз — это органическое нарушение проходимости слезоотводящих путей, связанное с сужением их просвета. К настоящему времени накоплен значительный материал, полученный при постмортальных и прижизненных исследованиях и касающийся геометрических размеров костного носослезного канала [1–5]. Как показано в ряде исследований, узость носослезного канала может predisполагать к развитию непроходимости слезоотводящих путей, однако при наступившем заболевании размеры и топографические взаимоотношения костных структур не изменяются [1–5]. Подобный патологический процесс в носослезном протоке, по мнению некоторых авторов, может изменять его волюметрические параметры [5, 6].

Несмотря на очевидный интерес к процессу, происходящему в слезоотводящих путях при нарушении их проходимости, в литературе представлено немного работ, имеющих своей целью измерение волюметрических параметров носослезного канала и носослезного протока при их сужении или облитерации. Тем не менее такие изыскания могут иметь значение при изучении патогенеза облитерации слезоотводящих путей и, как следствие, разработке патогенетически обоснованного метода их лечения, а потому проведение таких исследований является актуальным.

Цель работы — изучение биометрических характеристик слезоотводящих путей в норме и при дакриостенозе.

Материал и методы

В рамках исследования были проанализированы результаты компьютерной томографии слезоотводящих путей, которая была выполнена с их контрастированием водорастворимым контрастным веществом

с введением его через нижний слезный каналец путем канюлирования. Толщина среза была не менее 0,625 мм. Проанализированы томограммы 119 обследуемых: 81 пациента с дакриостенозом (средний возраст — 71 ± 2 года) и 38 лиц без патологии слезоотведения (средний возраст — 59 ± 2 года).

Анализ биометрических параметров слезоотводящих путей включал в себя определение длины, объема и средней площади носослезного протока, а также длины, объема и средней площади среза носослезного канала. Объем слезоотводящих путей высчитывали с помощью программы по обработке результатов визуализирующих лучевых методов исследования Vidar Dicom Viewer 3.2 и ее специальных инструментов.

Измерения объема протока проводили, обводя область, заполненную контрастным веществом, последовательно в каждом срезе в аксиальной проекции, начиная от купола слезного мешка до выхода контрастного вещества в полость носа под нижней носовой раковиной. Объем выделенной области программа высчитывала автоматически. Далее определяли длину слезоотводящих путей, проводя измерение в центральной точке каждого среза, считая ее аксиальной длиной. Полученные данные подтверждали измерениями в сагитальной и фронтальной проекциях.

Объем носослезного канала и его длину высчитывали по такой же методике. Ориентиром для вычисления служили стенки костного канала.

Вычисление средней площади среза проводили по ранее предложенной нами методике (патент RU 2739414C1 от 16.06.20), используя формулу:

$$S = \frac{V}{L},$$

где S — средняя площадь среза; V — объем контрастированной части слезоотводящих путей (в случае

Таблица 1. Результаты статистического анализа значений полученных параметров

Table 1. The results of statistical analysis of the obtained values of tear duct parameters

Параметр	Пациенты с дакриостенозом	Пациенты без нарушения слезоотведения	<i>p</i>
Объем носослезного протока, см ³	0,15 (0,17–0,25)	0,13 (0,11–0,14)	0,004*
Длина носослезного протока, мм	28,8 (27,6–29,3)	27,3 (26,7–28,8)	0,237
Средняя площадь среза носослезного протока, мм ²	5,1 (6,1–8,7)	4,6 (4,0–5,1)	0,014*
Объем носослезного канала, см ³	0,18±0,01	0,17±0,02	0,692
Длина носослезного канала, мм	8,5 (7,9–8,9)	7,6 (6,8–8,2)	0,034*
Средняя площадь среза носослезного канала, мм ²	21,6±0,8	22,9±1,6	0,438

Примечание. Для нормально распределенных величин указано среднее значение и стандартное отклонение, для ненормально распределенных величин — медиана и значение 95% доверительного интервала (ДИ). * — различия статистически значимы.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа у пациентов с дакриостенозом

Table 2. The results of correlation analysis in patients with nasolacrimal duct obstruction

Параметр	Возраст	Носослезный проток			Носослезный канал		
		средняя площадь среза	длина	объем	средняя площадь среза	длина	объем
Возраст	—	<i>r_s</i> = -0,223 <i>p</i> = 0,038	<i>r_s</i> = -0,057 <i>p</i> = 0,6	<i>r_s</i> = -0,219 <i>p</i> = 0,042	<i>r_s</i> = 0,024 <i>p</i> = 0,83	<i>r_s</i> = 0,047 <i>p</i> = 0,675	<i>r_s</i> = 0,137 <i>p</i> = 0,224
Носослезный проток:							
средняя площадь среза	<i>r_s</i> = -0,223 <i>p</i> = 0,038	—	<i>r_s</i> = 0,076 <i>p</i> = 0,483	<i>r_s</i> = 0,963 <i>p</i> < 0,001	<i>r_s</i> = 0,205 <i>p</i> = 0,067	<i>r_s</i> = 0,069 <i>p</i> = 0,541	<i>r_s</i> = 0,245 <i>p</i> = 0,028
длина	<i>r_s</i> = -0,057 <i>p</i> = 0,6	<i>r_s</i> = 0,076 <i>p</i> = 0,483	—	<i>r_s</i> = 0,271 <i>p</i> = 0,011	<i>r_s</i> = 0,220 <i>p</i> = 0,049	<i>r_s</i> = 0,193 <i>p</i> = 0,085	<i>r_s</i> = 0,236 <i>p</i> = 0,034
объем	<i>r_s</i> = -0,219 <i>p</i> = 0,042	<i>r_s</i> = 0,963 <i>p</i> < 0,001	<i>r_s</i> = 0,271 <i>p</i> = 0,011	—	<i>r_s</i> = 0,236 <i>p</i> = 0,034	<i>r_s</i> = 0,096 <i>p</i> = 0,394	<i>r_s</i> = 0,264 <i>p</i> = 0,017
Носослезный канал:							
средняя площадь среза	<i>r_s</i> = 0,024 <i>p</i> = 0,83	<i>r_s</i> = 0,205 <i>p</i> = 0,067	<i>r_s</i> = 0,220 <i>p</i> = 0,049	<i>r_s</i> = 0,236 <i>p</i> = 0,034	—	<i>r_s</i> = -0,187 <i>p</i> = 0,095	<i>r_s</i> = 0,660 <i>p</i> < 0,001
длина	<i>r_s</i> = 0,047 <i>p</i> = 0,675	<i>r_s</i> = 0,069 <i>p</i> = 0,541	<i>r_s</i> = 0,193 <i>p</i> = 0,085	<i>r_s</i> = 0,096 <i>p</i> = 0,394	<i>r_s</i> = -0,187 <i>p</i> = 0,095	—	<i>r_s</i> = 0,481 <i>p</i> < 0,001
объем	<i>r_s</i> = 0,137 <i>p</i> = 0,224	<i>r_s</i> = 0,245 <i>p</i> = 0,028	<i>r_s</i> = 0,236 <i>p</i> = 0,034	<i>r_s</i> = 0,264 <i>p</i> = 0,017	<i>r_s</i> = 0,660 <i>p</i> < 0,001	<i>r_s</i> = 0,481 <i>p</i> < 0,001	—

Примечание. Здесь и в табл. 3: жирным шрифтом обозначены статистически значимые корреляции.

носослезного протока) или объем канала (в случае измерения средней площади среза канала); *L* — аксиальная длина контрастированной части слезоотводящих путей или длина носослезного канала. Изучение томограмм проводили два независимых исследователя.

Для оценки системы слезоотводящих путей с физических позиций как гидродинамической системы, функционирующей в соответствии с законом Пуазейля, был осуществлен расчет отношения $R^4/16l$, где *R* — радиус носослезного протока, *l* — длина носослезного протока, при этом срез носослезного протока был принят за окружность.

Статистический анализ осуществляли при помощи программы IBM SPSS Statistics 26 (IBM, США). Распределение средней площади среза, а также объема носослезного канала носило нормальный характер (тест Шапиро—Уилка), распределение остальных величин отличалось от нормального. Для сравнения ненормально распределенных значений у обследуемых обеих групп использовали непараметрические статистические методы,

а именно — критерий Манна—Уитни. Для сравнения средних величин в случае нормального распределения использовали *t*-статистику для независимых выборок. Для корреляционного анализа использовали методы Спирмена. Для оценки чувствительности и специфичности биометрических и демографических параметров в предсказании дакриостеноза был проведен ROC-анализ. Различия считали значимыми при $p \leq 0,05$.

Результаты

Результаты изучения биометрических параметров, а также результаты статистического анализа их различий у пациентов с дакриостенозом и обследуемых без патологии слезоотводящих путей представлены в табл. 1. Обнаружены статистически значимые межгрупповые различия при сравнении объема и средней площади среза носослезного протока, а также длины носослезного канала.

При корреляционном анализе у пациентов с дакриостенозом и у обследуемых без наруше-

Параметры		Возраст	Носослезный проток			Носослезный канал		
			средняя площадь среза	длина	объем	средняя площадь среза	длина	объем
Возраст								
Носослезный проток	средняя площадь среза							
	длина							
	объем							
Носослезный канал	средняя площадь среза							
	длина							
	объем							

Рис. 1. Результаты сравнительного корреляционного анализа.

Зеленым выделены значимые корреляции у обследованных без патологии, розовым — у пациентов с дакриостенозом, красным — совпадения характеристик по статистической значимости у обследуемых без патологии и пациентов с дакриостенозом.

Fig. 1. The results of comparative correlation analysis.

Highlighted in green are significant correlations in the patients without pathology, pink — in patients with nasolacrimal duct obstruction, red — characteristics matching in statistical significance in patients without pathology and patients with nasolacrimal duct obstruction.

ния слезоотведения были получены результаты, представленные в табл. 2 и 3 соответственно. На рис. 1 обобщены результаты проведенного корреляционного анализа, при этом цветом выделены статистически значимые корреляции у пациентов с дакриостенозом и обследуемых без нарушения слезоотведения.

ROC-кривые, полученные при проведении соответствующего анализа, который показывает чувствительность и специфичность биометрических

показателей как предикторов дакриостеноза, представлены на рис. 2.

Проведенный анализ показал, что AUC возраста больных составила 0,2779 ($p < 0,001$), объема носослезного протока — 0,661 ($p = 0,004$), его длины — 0,567 ($p = 0,237$), средней площади его среза — 0,639 ($p = 0,005$), объема носослезного канала — 0,562 ($p = 0,274$), его длины — 0,621 ($p = 0,034$), средней площади его среза — 0,492 ($p = 0,882$).

При расчете отношения $R^4/16$ обнаружено, что его значение было распределено нормально у пациентов с дакриостенозом и у обследуемых без патологии слезоотведения. Среднее отношение у пациентов с дакриостенозом составило $1,61 \pm 0,33$; у обследуемых без патологии — $0,40 \pm 0,04$. Эти различия были статистически значимыми ($p = 0,016$). Результаты ROC-анализа, проведенного для оценки чувствительности и специфичности этого параметра при оценке предсказания развития дакриостеноза, приведены на рис. 3.

Проведенный анализ показал, что значение AUC для отношения $R^4/16$ составило 0,653 ($p = 0,007$).

Результаты проведенного в рамках исследования анализа чувствительности и специфичности рассматриваемых биометрических параметров слезоотводящих путей суммированы в табл. 4.

Обсуждение

Слезотводящие пути и слезная жидкость образуют сложную гидродинамическую систему. Сечение слезотводящих путей имеет переменные диаметр и форму, по ходу слезотводящих путей имеются клапаны, регулирующие скорость и объем перемещения слезы. Кавернозные сплетения, входящие в состав носослезного протока, способны быстро изменять

Таблица 3. Результаты корреляционного анализа у пациентов без нарушений слезоотведения

Table 3. The results of correlation analysis in patients without tear drainage insufficiency

Параметры	Возраст	Носослезный проток			Носослезный канал		
		средняя площадь среза	длина	объем	средняя площадь среза	длина	объем
Возраст	—	$r_s = 0,109$ $p = 0,517$	$r_s = 0,056$ $p = 0,741$	$r_s = 0,105$ $p = 0,529$	$r_s = 0,050$ $p = 0,767$	$r_s = 0,332$ $p = 0,042$	$r_s = 0,273$ $p = 0,097$
Носослезный проток:							
средняя площадь среза	$r_s = 0,109$ $p = 0,517$	—	$r_s = -0,472$ $p = 0,003$	$r_s = 0,939$ $p < 0,001$	$r_s = -0,025$ $p = 0,883$	$r_s = -0,091$ $p = 0,586$	$r_s = -0,060$ $p = 0,721$
длина	$r_s = 0,056$ $p = 0,741$	$r_s = -0,472$ $p = 0,003$	—	$r_s = -0,201$ $p = 0,226$	$r_s = 0,494$ $p = 0,002$	$r_s = 0,238$ $p = 0,150$	$r_s = 0,560$ $p < 0,001$
объем	$r_s = 0,105$ $p = 0,529$	$r_s = 0,939$ $p < 0,001$	$r_s = -0,201$ $p = 0,226$	—	$r_s = 0,221$ $p = 0,182$	$r_s = -0,057$ $p = 0,732$	$r_s = 0,141$ $p = 0,397$
Носослезный канал:							
средняя площадь среза	$r_s = 0,050$ $p = 0,767$	$r_s = -0,025$ $p = 0,883$	$r_s = 0,494$ $p = 0,002$	$r_s = 0,221$ $p = 0,182$	—	$r_s = -0,163$ $p = 0,327$	$r_s = 0,602$ $p < 0,001$
длина	$r_s = 0,332$ $p = 0,042$	$r_s = -0,091$ $p = 0,586$	$r_s = 0,238$ $p = 0,150$	$r_s = -0,057$ $p = 0,732$	$r_s = -0,163$ $p = 0,327$	—	$r_s = 0,659$ $p < 0,001$
объем	$r_s = 0,273$ $p = 0,097$	$r_s = -0,060$ $p = 0,721$	$r_s = 0,560$ $p < 0,001$	$r_s = 0,141$ $p = 0,397$	$r_s = 0,602$ $p < 0,001$	$r_s = 0,659$ $p < 0,001$	—

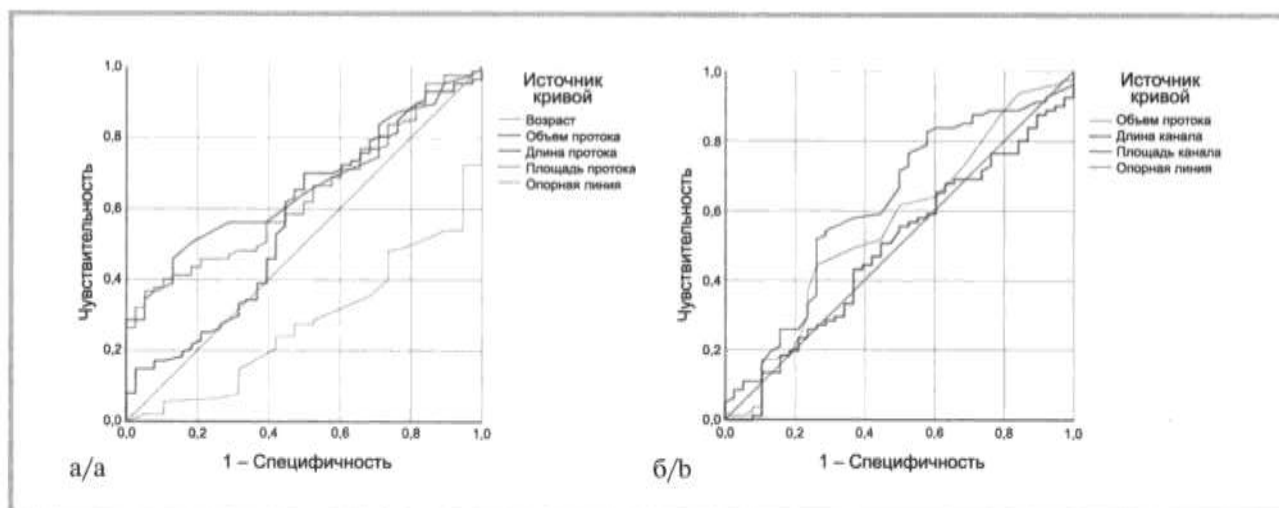


Рис. 2. Результаты ROC-анализа.

а — биометрические параметры носослезного протока и демографических характеристик; б — биометрические параметры носослезного канала.

Fig. 2. The results of ROC analysis.

а — biometric parameters of the nasolacrimal duct and the demographic characteristics; б — biometric parameters of the nasolacrimal canal.

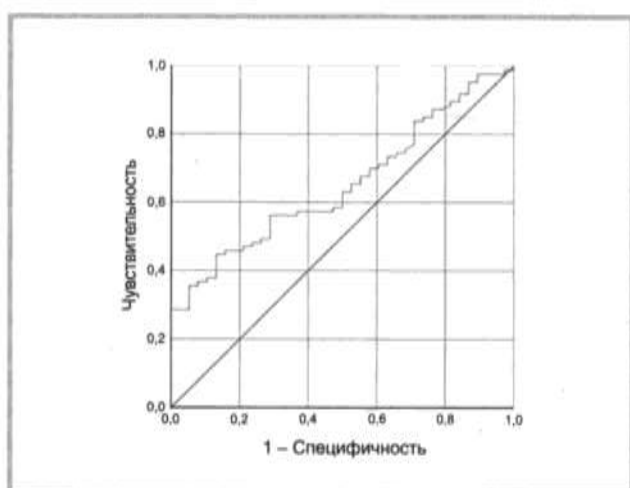
Рис. 3. Результаты ROC-анализа при оценке отношения $R^4/16l$ для оценки предсказания развития дакриостеноза.

Fig. 3. The results of ROC analysis in evaluation of the $R^4/16l$ ratio for assessment of prediction of nasolacrimal duct obstruction.

площадь его просвета. Слезная жидкость течет не-ламинарно, а ее состав может меняться, оказывая влияние на реологические свойства [7—14]. Вместе с тем, принимая во внимание известные допущения, можно считать, что движение слезной жидкости подчиняется закону Пуазейля и находится в соответствии с ним:

$$Q = \frac{\pi R^4}{16\eta l} \left(\frac{P_1^2 - P_0^2}{P_0} \right),$$

где P_1 — выходное давление; P_0 — входное давление; l — длина цилиндра; η — динамическая вязкость; R — радиус; Q — объемный расход жидкости.

Как следует из данного закона, объемный расход слезной жидкости, если принять вертикальную часть слезоотводящих путей за цилиндр постоянного сечения, относится прямо пропорционально к радиусу слезоотводящих путей и обратно пропорционален их длине.

Таблица 4. Результаты ROC-анализа с оценкой чувствительности и специфичности демографических и биометрических параметров при оценке предсказания развития дакриостеноза

Table 4. The results of ROC analysis with evaluation of sensitivity and specificity of demographic and biometric parameters in assessment of prediction of nasolacrimal duct obstruction

Параметр	AUC	Стандартная ошибка	p
Возраст	0,279	0,046	<0,001*
Объем носослезного протока	0,661	0,048	0,004*
Длина носослезного протока	0,567	0,057	0,237
Средняя площадь среза носослезного протока	0,639	0,050	0,014*
Объем носослезного канала	0,562	0,058	0,274
Длина носослезного канала	0,621	0,056	0,034*
Площадь носослезного канала	0,492	0,057	0,882
Значение отношения $R^4/16l$	0,653	0,049	0,007*

Примечание. * — различия статистически значимы.

При анализе полученных в настоящем исследовании данных было обнаружено, что статистически значимыми у пациентов с дакриостенозом и у обследуемых без нарушения слезоотведения были не только различия в объеме и средней площади среза носослезного протока (что очевидно с учетом характера изменений при дакриостенозе), но и значение длины носослезного канала. Представленные в литературе данные указывают на то, что есть некоторые биометрические параметры носослезного канала, которые являются предикторами развития дакриостеноза, хотя частично результаты этих исследований входят во взаимное противоречие [2, 15–20]. Однако данных, указывающих на выявленную нами взаимосвязь развития заболевания с длиной носослезного канала, мы в литературных источниках не обнаружили. Вместе с тем увеличение длины носослезного канала, которое мы относим к врожденным анатомическим особенностям, может приводить к затруднению движения слезной жидкости, если принять его подчиняющимся закону Пуазейля.

Для детального исследования указанной взаимосвязи мы предложили высчитывать отношение $R^4/16l$, которое объединяет радиус просвета слезоотводящих путей и длину носослезного протока. Статистический анализ показал, что численное значение этого соотношения не только статистически значимо различалось у пациентов с дакриостенозом и без патологии слезоотводящих путей, но и было наиболее высокодостоверным в плане оценки предикторных свойств этого показателя при оценке прогноза развития дакриостеноза (см. результаты ROC-анализа). Кроме того, нами была установлена взаимосвязь между возрастом обследуемого без патологии слезоотведения и длиной носослезного канала, в то время как у пациентов с дакриостенозом таких закономерностей обнаружено не было. Если считать, что длина носослезного канала увеличивается с возрастом, например вследствие инволютивных изменений, это может объяснять развитие дакриостеноза у пациентов старшей возрастной группы. Эта гипотеза косвенно подтверждается цефалометрическими исследованиями, которые показали, что форма черепа и его морфометрические параметры подвергаются изменениям на протяжении всей жизни человека [21, 22].

Интересным фактом, с нашей точки зрения, является то, что, по полученным данным проведенного

исследования, большинство биометрических параметров носослезного протока находятся вне зависимости от биометрических параметров носослезного канала у обследуемых без патологии слезоотводящих путей, однако такие зависимости были обнаружены у пациентов с дакриостенозом. По нашему мнению, это указывает на то, что в норме носослезный проток функционирует как в известной степени независимая от своего костного вместилища структура, а в условиях развития дакриостеноза происходит компенсаторное расширение просвета носослезного протока и биометрические его характеристики стремятся к таковым носослезного канала.

Заключение

Сравнительный анализ результатов биометрического исследования, проведенного у пациентов с дакриостенозом и обследуемых без патологии слезоотводящих путей, показал наличие определенных отличий. Помимо очевидных различий, связанных с площадью среза носослезного протока и его объема, обнаружено, что длина носослезного канала у обследуемых обеих групп статистически значимо различается ($p=0,034$).

В настоящем исследовании мы рассматривали слезоотводящие пути как гидродинамическую систему, подчиняющуюся закону Пуазейля в плане описания движения слезной жидкости. Для того чтобы охарактеризовать слезоотводящие пути с этих позиций, мы рассчитали отношение $R^4/16l$ у обследуемых и пациентов обеих групп, при этом обнаружено, что числовое значение этого отношения было статистически различным ($p=0,016$), а ROC-анализ показал высокую чувствительность и специфичность этого критерия. Это дает принципиальную возможность использовать данное отношение как диагностический критерий дакриостеноза.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Я., Е.А.
Сбор и обработка материала: М.Е., В.Я., Н.Ш.
Статистическая обработка: В.Я., М.Е.
Написание текста: В.Я., Е.А.
Редактирование: Е.А., В.Я., М.Е., Н.Ш.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Altun O, Dedeoglu N, Avci M. Examination of Nasolacrimal Duct Morphometry Using Cone Beam Computed Tomography in Patients With Unilateral Cleft Lip/Palate. *J Craniofac Surg*. 2017;28(8):725–728. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003848>
- Fasina O, Ogbale GI. CT assessment of the nasolacrimal canal in a black African Population. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2013;29(3):231–233. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182873d2e>
- Groessl SA, Sires BS, Lemke BN. An anatomical basis for primary acquired nasolacrimal duct obstruction. *Arch Ophthalmol*. 1997;115(1):71–74. <https://doi.org/10.1001/archophth.1997.01100150073012>
- Janez-Garcia L, Saenz-Frances F, Ramirez-Sebastian JM, Toledano-Fernandez N, Urbasos-Pascual M, Janez-Escalada L. Three-Dimensional Re-

- construction of the Bony Nasolacrimal Canal by Automated Segmentation of Computed Tomography Images. *PLoS One*. 2016;11(5):e0155436. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155436>
5. Lee MJ, Kim IH, Choi YJ, Kim N, Choung HK, Khwang SI. Relationship between lacrimal sac size and duration of tearing in nasolacrimal duct obstruction. *Can J Ophthalmol*. 2019;54(1):111-115. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2018.03.017>
 6. Park JH, Huh JA, Piao JF, Lee H, Baek SH. Measuring nasolacrimal duct volume using computed tomography images in nasolacrimal duct obstruction patients in Korean. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(1):100-105. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.01.16>
 7. Altinkaynak H, Gunes H. Anatomical Parameters of the Nasolacrimal Duct in Healthy Children Measured with Computed Tomography. *Beyoglu Eye J*. 2019;4(2):86-91. <https://doi.org/10.14744/bej.2019.83997>
 8. Blasco-Martinez A, Mateo-Orobio A, Blasco-Alberto J, Pablo-Julvez L. Rheological Behavior Patterns in Artificial Tears. *Optom Vis Sci*. 2022;99(5):455-462. <https://doi.org/10.1097/OPX.0000000000001885>
 9. Kulovesi P, Telenius J, Koivuniemi A, Brezesinski G, Rantamaki A, Viitala T, Puukilainen E, Ritala M, Wiedmer SK, Vattulainen I, Holopainen JM. Molecular organization of the tear fluid lipid layer. *Biophys J*. 2010;99(8):2559-2567. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2010.08.001>
 10. Narioka J, Ohashi Y. Effects of adrenergic and cholinergic antagonists on diameter of nasolacrimal drainage system. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(12):1843-1850. <https://doi.org/10.1007/s00417-007-0615-4>
 11. Paulsen F. The human nasolacrimal ducts. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2003;170:III-XI, 1-106.
 12. Paulsen FP, Thale AB, Hallmann UJ, Schaudig U, Tillmann BN. The cavernous body of the human efferent tear ducts: function in tear outflow mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(5):965-970.
 13. Arshinoff SA, Hofmann I, Nae H. Role of rheology in tears and artificial tears. *J Cataract Refract Surg*. 2021;47(5):655-661. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000508>
 14. Zhang S, Cheng Y, Xie J, Wang Z, Zhang F, Chen L, Feng Y, Wang G. Anatomical Study and Locating Nasolacrimal Duct on Computed Topographic Image. *J Craniofac Surg*. 2017;28(1):275-279. <https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000003309>
 15. Bulbul E, Yazici A, Yanik B, Yazici H, Demirpolat G. Morphometric Evaluation of Bony Nasolacrimal Canal in a Caucasian Population with Primary Acquired Nasolacrimal Duct Obstruction: A Multidetector Computed Tomography Study. *Korean J Radiol*. 2016;17(2):271-276. <https://doi.org/10.3348/kjr.2016.17.2.271>
 16. Estes JL, Tsiouris AJ, Christos PJ, Lelli GJ. Three-dimensional volumetric assessment of the nasolacrimal duct in patients with obstruction. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2015;31(3):211-214. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000259>
 17. Janssen AG, Mansour K, Bos JJ, Castelijn JA. Diameter of the bony lacrimal canal: normal values and values related to nasolacrimal duct obstruction: assessment with CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(5):845-850.
 18. Lee S, Lee UY, Yang SW, Lee WJ, Kim DH, Youn KH, Kim YS. 3D morphological classification of the nasolacrimal duct: Anatomical study for planning treatment of tear drainage obstruction. *Clin Anat*. 2021;34(4):624-633. <https://doi.org/10.1002/ca.23678>
 19. Ulutas HG, Yazici B, Ulutas E, Yazici Z. Nasolacrimal canal morphology with or without idiopathic obstruction in Caucasian adults: a multidetector CT study. *Int Ophthalmol*. 2022;42(6):1727-1735. <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02168-3>
 20. Yong AM, Zhao DB, Siew SC, Goh PS, Liao J, Amrith S. Assessment of bony nasolacrimal parameters among Asians. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(4):322-327. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000101>
 21. Chovalopoulou ME, Bertsatos A, Papageorgopoulou C. Age-related changes in the craniofacial region in a modern Greek population sample of known age and sex. *Int J Legal Med*. 2017;131(4):1103-1111. <https://doi.org/10.1007/s00414-016-1470-9>
 22. Urban JE, Weaver AA, Lillie EM, Maldjian JA, Whitlow CT, Stitzel JD. Evaluation of morphological changes in the adult skull with age and sex. *J Anat*. 2016;229(6):838-846. <https://doi.org/10.1111/joa.12247>

Поступила 21.02.2023

Received 21.02.2023

Принята к печати 27.02.2023

Accepted 27.02.2023

Влияние оптических нарушений при кератоконусе на результаты томографических методов исследования структур заднего сегмента глаза

© С.Э. АВЕТИСОВ^{1,2}, В.В. АВЕРИЧ¹, И.А. НОВИКОВ¹, В.П. ЕРИЧЕВ¹, Д.В. КОСОВА¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка потенциального влияния оптических нарушений при кератоконусе (КК) на результаты томографических методов исследования структур заднего сегмента глаза.

Материал и методы. Исследование проведено в группе из 30 пациентов с двусторонним стабилизированным КК I–IV стадии по классификации M. Amsler. Сферический и цилиндрический компоненты рефракции определяли с помощью автоматической рефрактометрии, а кератометрические показатели роговицы — на основе сканирующей кератотопографии с помощью Шаймпflug-анализатора. Проводили aberrometry для оценки волнового фронта роговицы с помощью следующих показателей: общие абберации низших порядков (RMS LOA), общие абберации высших порядков (RMS HOA), вертикальный трейлоу, вертикальная кома, горизонтальная кома и сферические абберации. Для морфометрического анализа диска зрительного нерва и перипапиллярной области сетчатки использовали данные оптической когерентной томографии (ОКТ) и лазерной конфокальной сканирующей офтальмоскопии (HRT 3). Анализировали следующие морфометрические показатели: площадь диска зрительного нерва (ДЗН), площадь экскавации, объем экскавации, отношение площади экскавации диска к площади диска, площадь нейроретинального пояса, объем нейроретинального пояса, толщину перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (СНВС). Исследование проводили без коррекции и через 30 мин после установки кастомизированных склеральных жестких контактных линз (СЖКЛ).

Результаты. На фоне контактной коррекции отмечена ожидаемая компенсация характерных для КК рефракционных нарушений. При проведении ОКТ общая тенденция заключалась в уменьшении показателей площади и объема экскавации, отношения площади экскавации диска к площади диска и увеличении остальных показателей. Так, на фоне коррекции повышение значений площади и объема нейроретинального пояса, по данным ОКТ, составило 2,2 и 13%, HRT 3 — 18 и 51,6%; а аналогичное увеличение средних значений СНВС — 2,8 и 28,5% соответственно ($p < 0,001$). По данным HRT 3, статистически значимо уменьшились площадь и объем экскавации ДЗН (на 21 и 28% соответственно), в то время как при проведении ОКТ достоверное снижение зарегистрировали только для площади экскавации (на 5,7%). Соотношение экскавации к площади ДЗН снизилось на 6,6 и 23% относительно исходных данных при использовании ОКТ и HRT 3 соответственно. Значимое уменьшение показателя площади ДЗН на фоне коррекции СЖКЛ отмечено только при применении технологии HRT 3. Выявленные изменения морфометрических показателей проанализированы с учетом основных положений физиологической оптики. Изменения интерференционной картины и, как следствие, морфометрических показателей структур глазного дна при КК имеют мультифакторную природу, в большей степени связаны с рефракционными и волновыми артефактами при прохождении лучей через иррегулярную поверхность роговицы и не могут быть оптически компенсированы прибором. Использование СЖКЛ как средства, приводящего оптическую систему глаза к условно регулярной, способно существенно снижать артефакты морфометрических измерений.

Заключение. Результаты свидетельствуют о целесообразности проведения томографических исследований при КК в условиях контактной коррекции. Оптимальным является вариант кастомизированного подбора СЖКЛ, к преимуществам которого помимо полноценной коррекции оптических нарушений следует отнести стабильность положения линзы на роговице. При стандартном исследовании необходимо принимать во внимание «ложное» уменьшение показателей перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и увеличение экскавации ДЗН.

Ключевые слова: кератоконус, оптическая когерентная томография, сетчатка, диск зрительного нерва, абберации, гейдельбергская ретинотомография.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аветисов С.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

Аверич В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5778-4123>

Новиков И.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4898-4662>

Еричев В.П. — <https://orcid.org/0000-0001-6842-7164>

Косова Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6397-449X>

Автор, ответственный за переписку: Аверич В.В. — e-mail: veronikky@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Аветисов С.Э., Аверич В.В., Новиков И.А., Еричев В.П., Косова Д.В. Влияние оптических нарушений при кератоконусе на результаты томографических методов исследования структур заднего сегмента глаза. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):27–35. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905127>

The effect of keratoconus-associated refractive errors on the results of tomographic methods of studying the posterior structures of the eye

© S.E. AVETISOV^{1, 2}, V.V. AVERICH¹, I.A. NOVIKOV¹, V.P. ERICHEV¹, D.V. KOSOVA¹

¹Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose. The study assesses the potential influence of refractive errors in keratoconus (KC) on the results of tomographic methods of studying the structures of the posterior eye segment.

Material and methods. The study included 30 patients with bilateral stabilized KC of stages I–IV in classification by M. Amsler. Spherical and cylindrical components of refractions were determined using automatic refractometry, keratometry measurements — based on scanning keratography with Scheimpflug analyzer. Aberrometry was performed to evaluate corneal wave front according to the following parameters: root mean square for lower order aberrations (RMS LOA), root mean square for higher order aberrations (RMS HOA), vertical trefoil, vertical coma, horizontal coma and spherical aberrations. Optical coherence tomography (OCT) and laser confocal scanning ophthalmoscopy (HRT 3) data was used in morphometric analysis of the optic nerve head and peripapillary retina. The following morphometric parameters were analyzed: optic nerve head (ONH) area, optic disc cup area, optic disc cup volume, ratio of optic disc cup area to ONH area, neuroretinal rim area, neuroretinal rim volume, peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness. All studies were performed first without correction, and 30 minutes after installing customized scleral hard contact lenses (SHCL).

Results. Compensation of the refractive errors characteristic for KC was achieved as expected with contact correction. OCT revealed a general trend for reduction in the area and volume of the optic disc cupping, ratio of area to volume of the optic disc cupping, as well as an increase in other parameters. As such, with correction the values for area and volume of the neuroretinal rim according to OCT were 2.2 and 13%, HRT 3 — 18 and 51.6%; comparable increase in mean RNFL thickness — 2.8 and 28.5%, respectively ($p < 0.001$). According to HRT 3 data, the area and volume of optic disc cupping statistically significantly decreased (by 21 and 28%, respectively), while OCT showed statistically significant decrease only in cupping area (by 5.7%). The ratio of cupping to ONH area decreased by 6.6 and 23% relative to the initial data obtained with OCT and HRT 3, respectively. Significant decrease in ONH area amid SHCL correction was observed only with HRT 3. The revealed changes in morphometric parameters were analyzed using the fundamental principles of physiological optics. Changes in interference pattern and, consequently, morphometric parameters of structures of the eye fundus in KC are of multifactorial nature, and are mostly associated with refractive and wave artefacts occurring when the rays pass through the irregular corneal surface and cannot be optically compensated by the device. The use of SHCL as means for making the optic system relatively regular can significantly decrease the artefacts in morphometric measurements.

Conclusion. The results obtained in this study demonstrate the practicality of tomographic examination in KC with contact correction. The optimal choice is custom-fit SHCL, which along with proper correction of refractive errors also ensures stable position of the lens on the cornea. In standard examination specialists should take into account the «false» decrease in parameters of the peripapillary retinal nerve fiber layer and increase in ONH cupping.

Keywords: keratoconus, optical coherence tomography, retina, optic nerve head, aberrations, Heidelberg retinal tomography.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Avetisov S.E. — <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

Averich V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5778-4123>

Novikov I.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4898-4662>

Erichiev V.P. — <https://orcid.org/0000-0001-6842-7164>

Kosova D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6397-449X>

Corresponding author: Averich V.V. — e-mail: veronikky@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Avetisov SE, Averich VV, Novikov IA, Erichiev VP, Kosova DV. The effect of keratoconus-associated refractive errors on the results of tomographic methods of studying the posterior structures of the eye. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):27–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905127>

Современные томографические методы являются основой современного алгоритма диагностики и мониторинга различных заболеваний сетчатки и зрительного нерва. В частности, для оценки состояния диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной области сетчатки в качестве методов выбора рассматривают такие методы, как оптическая когерентная томография (ОКТ) и сканирующая лазерная конфокальная офтальмоскопия (гейдельбергская ретино-томография — Heidelberg Retina Tomography, HRT).

Метод конфокальной офтальмоскопии основан на принципе лазерного сканирования области ДЗН и окружающей сетчатки с помощью когерентного излучения диодного лазера с длиной волны 670 нм. Отраженный от исследуемых структур свет формируется в поперечные срезы параллельных плоскостей, а результаты после программной обработки выдаются в виде трехмерной топографической карты сканируемой области. Границы ДЗН задаются оператором, после чего происходит автоматическая количественная

оценка его основных параметров. С внедрением в клиническую практику ОКТ мануальный метод НРТ постепенно стал отходить на второй план. Отличительной особенностью спектральных оптических когерентных томографов от приборов предыдущего поколения (Time domain) является наличие высокоскоростной CCD-камеры и спектрометра. Исходящий световой импульс делится на две равные части, одна из которых отражается от исследуемых структур, а вторая — от фиксированного зеркала. Затем сигналы суммируются и луч света раскладывается на составные части спектра, которые фиксируются CCD-камерой. На основе этих данных путем математического преобразования Фурье выделяют частотные составляющие, из которых формируется А-скан. Таким образом, получение А-скана происходит одновременно и позволяет выполнить более 80 тыс. линейных сканов в секунду [1]. Помимо этого ОКТ выполняет сегментацию исследуемых структур и их количественный анализ в автоматическом режиме. Границы ДЗН определяются прибором по анатомическим ориентирам — краям отверстия мембраны Бруха, что в случае, например, диагностики и мониторинга глаукомного процесса обеспечивает высокую прецизионность данного исследования.

В медицинской практике для оценки достоверности полученных результатов диагностического оборудования существует понятие «ошибка метода», которое определяется совокупностью факторов: опытом оператора, соблюдением рекомендаций по проведению исследования и техническими возможностями непосредственно прибора [2]. При этом одним из ключевых условий корректного определения различных биометрических показателей, характеризующих состояние структур заднего сегмента глаза, является качество визуализации последних, которое помимо степени прозрачности может зависеть от рефракции и регулярности поверхности оптических сред глаза.

Кератоконус (КК), являющийся наиболее распространенной формой первичных эктазий роговицы, существенно влияет на оптические свойства глаза и приводит к значительному дефокусу лучей света относительно сетчатки различного генеза. Клинические проявления КК характеризуются топографическими изменениями формы и толщины роговицы (уменьшение радиуса кривизны и истончение в зоне эктазии соответственно), сдвигом рефракции в сторону миопии и нарушением природной регулярности передней поверхности роговицы, сопровождающемуся формированием aberrаций высшего и низшего порядка [3].

Ряд исследований касаются оценки состояния структур заднего сегмента глаза при КК с помощью топографических методов. В ранее опубликованном обзоре в обобщающем плане представлены возможности применения ОКТ сетчатки и зрительного нерва

при КК [4]. Результаты представленных в обзоре исследований достаточно противоречивы, а основные задачи связаны с вопросами возможной ассоциации КК с патологическими изменениями структур заднего сегмента глаза [5—11].

С точки зрения физической оптики потенциальное влияние изменений роговицы на формирование корректной интерференционной картины при КК может быть рассмотрено в контексте изменений ее формы, рефракции и регулярности. Согласно многочисленным исследованиям, даже в начальных стадиях КК имеется резкое возрастание уровня роговичных aberrаций высших порядков [12—14]. Известно, что повышенный aberrационный фон потенциально может влиять на качество получаемых изображений при использовании оптических методов визуализации структур заднего сегмента глаза [15]. Согласно техническим рекомендациям по эксплуатации оптических томографов, для корректного построения масштаба развертки картины глазного дна в приборе предусмотрены автоматическое определение и оптическая компенсация первичных аметропий исследуемого в определенном диапазоне. При КК помимо существенного миопического сдвига рефракции имеется выраженная иррегулярность поверхности роговицы (наглядно демонстрируемая на сагиттальных и элевационных картах при кератотопографических измерениях), которые могут отражаться на процессе построения интерференционной картины.

На сегодняшний день отсутствуют какие-либо данные по изучению формирования и построения корректного ОКТ-изображения при КК с позиций влияния указанных выше изменений роговицы. Актуальность исследований в этом направлении косвенно подтверждается результатами оценки влияния лазерной кераторефракционной технологии LASIK на ОКТ-показатели структур заднего сегмента глаза [16]. Выявлено, что уменьшение рефракции роговицы более чем на 10 дптр приводило к увеличению среднего показателя толщины перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и внутреннего плексiformного слоя на 2—3 мкм. Подобные изменения авторы в первую очередь связывают с оптическим эффектом вмешательства (уменьшение миопической рефракции), не учитывая при этом отмеченную в ряде исследований потенциальную возможность повышения aberrаций высших порядков при увеличении объема абляции [17—19].

Известно, что назначение жестких контактных линз при КК обеспечивает существенное уменьшение уровня aberrаций высших и низших порядков [13, 14]. Теоретически регулярность поверхности линзы может способствовать повышению «качества» отраженного от глазного дна интерференционного сигнала. В единичном исследовании отмечено значимое увеличение ряда ОКТ-показателей после коррекции КК с помощью жестких контактных линз [20].

Исходя из вышеизложенного, **целью** настоящего исследования явилась оценка потенциального влияния оптических нарушений при КК на результаты томографических методов исследования структур заднего сегмента глаза.

Материал и методы

Исследование проведено в группе из 30 пациентов (8 женщин и 22 мужчины) с двусторонним стабильным КК I—IV стадии по классификации М. Amsler (9, 20, 23 и 8 наблюдений соответственно). Все пациенты в качестве оптической коррекции использовали кастомизированные склеральные жесткие контактные линзы (СЖКЛ). Средний возраст пациентов составил $29,2 \pm 4,3$ года. У всех обследуемых до начала исследования было получено информированное согласие на обезличенное использование персональных медицинских данных в научном исследовании.

Исходя из цели исследования, анализировали данные визометрии, клинической рефракции, различные оптические показатели роговицы и результаты морфометрической оценки ДЗН и перипапиллярной области сетчатки.

Сферический и цилиндрический компоненты рефракции определяли с помощью автоматической рефрактометрии, а кератометрические показатели роговицы (рефракция передней поверхности роговицы в слабо- и сильнопреломляющих меридианах — K1 и K2 соответственно) — на основе сканирующей кератотопографии с помощью Шаймпфлюг-анализатора Pentacam (Oculus Inc., США). Помимо этого проводили aberрометрию для оценки волнового фронта роговицы с помощью следующих показателей: общие aberрации низших порядков (RMS LOA), общие aberрации высших порядков (RMS HOA), вертикальный трефойл, вертикальная кома, горизонтальная кома и сферические aberрации.

Для морфометрического анализа ДЗН и перипапиллярной области сетчатки использовали данные ОКТ (RTVue-100; Optovue, США) и лазерную конфокальную сканирующую офтальмоскопию (HRT 3; Heidelberg Engineering Co., Германия). Анализировали следующие морфометрические показатели: площадь диска (disc area), площадь экскавации (cup area), объем экскавации (cup volume), отношение площади экскавации диска к площади диска (cup/disc area), площадь нейроретинального пояса (rim area), объем нейроретинального пояса (rim volume), среднюю толщину перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки (RNFL mean), толщину перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки верхней (RNFL superior) и нижней ее части (RNFL inferior).

Оценку качества снимков, полученных при проведении ОКТ, выполняли с помощью заложенного в программе прибора так называемого индекса силы

сигнала (ИСС). Пригодными для анализа показателей ДЗН и слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) считали снимки с ИСС >30 .

Исследования проводили без коррекции и через 30 мин после установки СЖКЛ. Адекватность подбора СЖКЛ оценивали с помощью флюоресцеинового паттерна при проведении биомикроскопии в синем кобальтовом свете.

Статистическую обработку результатов проводили в программе IBM SPSS Statistics 23. Проверка нормальности распределения была выполнена с помощью критерия Колмогорова—Смирнова и оценки асимметрии и эксцесса. Параметрические параметры сравнивали с помощью *t*-критерия Стьюдента ($M \pm \sigma$), непараметрические — с использованием критерия ранговых знаков Уилкоксона. Учитывая ненормальное распределение большинства показателей, при представлении результатов использовали медиану и квартили (Me [25-й; 75-й перцентили]).

Результаты и обсуждение

Результаты рефракто-, визо-, керато- и aberрометрии представлены в **табл. 1**. Ожидаемое и значимое увеличение остроты зрения (в среднем на 0,74) в условиях контактной коррекции — результат компенсации рефракционных нарушений, индуцированных КК, и, в частности, существенного уменьшения миопического сферического и цилиндрического компонентов рефракции. Волновой фронт роговицы при КК характеризуется резким увеличением уровня aberраций низших и высших порядков. Наиболее значимым является показатель вертикальной комы, который используют в качестве предиктора в диагностике так называемой субклинической формы КК. СЖКЛ обеспечивают снижение уровня aberраций как низших, так и высших порядков до практически нормальных значений. Так, показатель вертикальной комы на фоне коррекции СЖКЛ снижается в 10 раз ($p < 0,001$), а суммарные значения aberраций высших порядков — в 3,4 раза ($p < 0,001$).

В **табл. 2** представлены результаты морфометрического анализа ДЗН и перипапиллярной области, по данным ОКТ и HRT 3. При исследовании в условиях контактной коррекции отмечено значимое изменение практически всех показателей (исключение составили площадь диска и объем экскавации, по данным ОКТ).

При проведении ОКТ общая тенденция заключалась в уменьшении показателей площади и объема экскавации, отношения площади экскавации диска к площади диска и увеличении остальных показателей. Так, на фоне коррекции повышение значений площади (rim area) и объема нейроретинального пояса (rim volume), по данным ОКТ, составило 2,2 и 13%, HRT 3 — 18 и 51,6%, а аналогичное

Таблица 1. Средние результаты рефракто-, визо-, керато- и aberromетрии до и после коррекции СЖКЛ

Table 1. Mean values of refractometry, visometry, keratometry and aberrometry before and after correction with SHCL

Показатель	До коррекции	После коррекции СЖКЛ	p
Сферический компонент клинической рефракции, дптр*	-7,91±4,8	-0,11±0,5	<0,001
Цилиндрический компонент клинической рефракции, дптр*	-4,52±3,1	-0,57±0,3	<0,001
Острота зрения*	0,13±0,1	0,87±0,1	<0,001
Оптическая сила слабопреломляющего меридиана (K1), дптр**	47,63 [44,13; 51,16]	43,57 [42,0; 45,36]	<0,001
Оптическая сила сильнопреломляющего меридиана (K2), дптр**	51,70 [48,0; 55,12]	45,12 [43,48; 47,08]	<0,001
Средняя оптическая сила главных меридианов, дптр**	49,37 [46,76; 53,82]	44,28 [43,06; 46,0]	<0,001
RMS LOA**	2,94 [1,95; 4,66]	0,96 [0,67; 1,57]	<0,001
RMS HOA**	3,23 [2,22; 4,59]	0,95 [0,59; 1,42]	<0,001
Вертикальный трейлоид**	0,08 [-0,16; 0,34]	0,07 [-0,21; 0,22]	0,42
Вертикальная кома**	-1,89 [-2,67; -1,08]	-0,19 [-0,35; 0,23]	<0,001
Горизонтальная кома**	-0,32 [-1,21; 0,23]	0,01 [-0,20; 0,21]	<0,001
Сферические aberрации**	-0,46 [-0,92; -0,03]	0,04 [-0,13; 0,15]	<0,001

Примечание. Данные представлены в виде: * — $M \pm \sigma$; ** — Me [25-го; 75-го перцентилей].

Таблица 2. Средние показатели ОКТ и HRT 3 до и после коррекции СЖКЛ, Me [25-й; 75-й перцентили]

Table 2. Mean values of OCT and HRT3 before and after correction with SHCL, Me [25th; 75th percentiles]

Показатель	ОКТ			HRT 3		
	до коррекции	после коррекции СЖКЛ	p	до коррекции	после коррекции СЖКЛ	p
Disc area, мм ²	1,94 [1,67; 2,35]	1,95 [1,68; 2,36]	0,196	1,91 [1,69; 2,18]	1,95 [1,66; 2,37]	0,005*
Cup area, мм ²	0,5 [0,44; 0,76]	0,52 [0,4; 0,7]	<0,001*	0,53 [0,28; 0,86]	0,42 [0,16; 0,68]	0,001*
Cup volume, мм ³	0,0 [0,02; 0,15]	0,06 [0,03; 0,15]	0,191	0,09 [0,04; 0,22]	0,07 [0,02; 0,15]	0,012*
Cup/disc area	0,3 [0,22; 0,37]	0,30 [0,21; 0,35]	<0,001*	0,27 [0,17; 0,42]	0,22 [0,15; 0,33]	0,009*
Rim area, мм ²	1,3 [1,14; 1,61]	1,39 [1,19; 1,64]	<0,001*	1,23 [1,04; 1,39]	1,4 [1,26; 1,61]	<0,001*
Rim volume, мм ³	0,15 [0,12; 0,21]	0,17 [0,13; 0,25]	<0,001*	0,31 [0,23; 0,4]	0,47 [0,35; 0,64]	<0,001*
RNFL average, мкм	99,39 [94,13; 105,08]	102,2 [96,15; 106,96]	<0,001*	210 [150; 260]	270 [227; 332]	<0,001*
RNFL superior, мкм	98,64 [92,10; 105,72]	100,99 [96,25; 107,57]	<0,001*	204 [141; 257]	248 [195; 299]	<0,001*
RNFL inferior, мкм	100,07 [96,35; 104,7]	102,73 [96,56; 106,9]	<0,001*	223 [161; 279]	256 [205; 301]	<0,001*

Примечание. * — различия значений показателей при исследовании до коррекции и в условиях контактной коррекции статистически значимы.

увеличение средних значений СНВС — 2,8 и 28,5% соответственно ($p < 0,001$). По данным HRT 3, статистически значимо уменьшились площадь и объем экскавации ДЗН (на 21 и 28% соответственно), в то время как при проведении ОКТ достоверное снижение зарегистрировали только для площади экскавации (на 5,7%). Значение отношения экскавации к площади ДЗН снизилось на 6,6 и 23% относительно исходных данных при использовании ОКТ и HRT 3 соответственно. Наконец, значимое уменьшение показателя площади ДЗН на фоне коррекции СЖКЛ отмечено только при применении технологии HRT 3.

Следует отметить, что при ОКТ до коррекции СЖКЛ средняя величина ИСС составляла $50 \pm 10,2$, что в принципе соответствовало критериям качественно проведенного исследования. Однако при субъективной оценке снимков было выявлено довольно большое количество так называемых шумов, снижающих качество визуализации и в ряде случаев приводящих к неверной сегментации изображений исследуемых структур глазного дна. Исследование на фоне коррекции СЖКЛ привело к значимому

увеличению ИСС в 1,5 раза и составило $76,6 \pm 9,2$, что в первую очередь связано с уменьшением в условиях контактной коррекции исходно повышенного aberрационного фона при КК. В ранее проведенном исследовании было показано, что при применении методов регистрации посредством проекционной оптики (в частности, фундус-камеры) повышенный общий волновой фронт глаза доказанно приводит к появлению определенного дефокуса изображения и снижению качества фоторегистрации структур глазного дна. Адаптивная мультиспектральная фундус-камера позволяет практически полностью нивелировать влияние aberраций и формировать ретинальное изображение с высоким пространственным разрешением [15].

Полученные результаты в целом согласуются с выводами ранее проведенных исследований, касающихся применения ОКТ (Cirrus HD OCT) при КК. Так, при обследовании 72 пациентов (136 глаз) с различными стадиями оптически некорригированного КК выявлено уменьшение толщины СНВС более чем в 3 раза по сравнению с результатами, полученными у здоровых лиц аналогичного возраста [8].

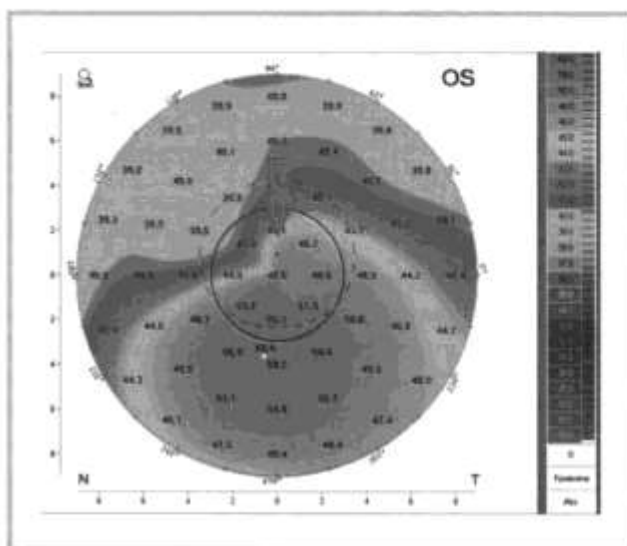


Рис. 1. Сагиттальная карта рефракции передней поверхности роговицы при КК, по данным Шаймпфлюг-анализатора.

Пунктирная линия отображает границы зрачка; сплошная — оптический центр; стрелкой отмечена зона относительного уплощения роговицы.

Fig. 1. Sagittal map of refraction of the anterior corneal surface in KC according to Scheimpflug analyzer.

The dashed line shows the borders of the pupil; solid line — optical center; the arrow indicates the area of relative flattening of the cornea.

В то же время в другом исследовании, целью которого явилась оценка влияния иррегулярного астигматизма при КК на показатели ОКТ, отмечено значимое увеличение показателей средней толщины СНВС, толщины парамакулярной области и силы сигнала в условиях контактной коррекции с помощью жестких газопроницаемых контактных линз. Основным вывод, сделанный авторами: иррегулярность роговицы при КК влияет на параметры ОКТ с тенденцией к их уменьшению [20].

С позиций физиологической оптики можно предположить, что потенциальные причины выявленных изменений морфометрических показателей могут быть непосредственно рефракционной и волновой природы.

В современных оптических томографах масштаб развертки на глазном дне регулируется автоматически настраиваемой системой оптической компенсации отклонений рефракции исследуемого. Оператор приводит объективную систему интерферометра в состояние, максимально соответствующее текущим средним оптическим характеристикам глаза, т.е. среднему значению рефракции в области зрачка условно нормальной роговицы. Как правило, настройка объектива прибора производится на основании оценки качества получаемого изображения. При КК имеются выраженные перепады рефракции передней поверхности роговицы (в том числе в проекции зрачка), при которых на фоне усиления рефракции в нижних отделах роговицы (т.е. ее «укручения») имеют место зоны относительного уменьше-

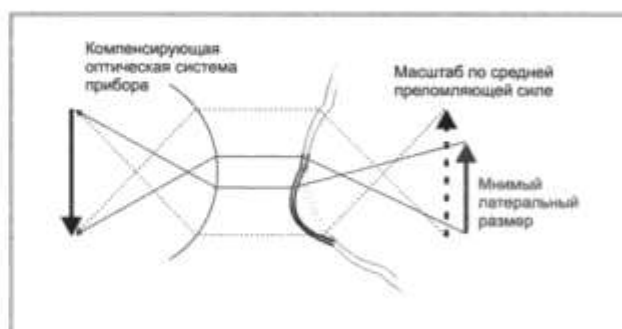


Рис. 2. Схематическое изображение объектов на глазном дне при проведении ОКТ.

Синие маркеры — минимое искажение линейного размера объекта, формируемого на глазном дне через зону относительного уплощения роговицы, пунктирные маркеры — размер того же объекта при условной средней рефракции роговицы.

Fig. 2. Schematic representation of objects projected on the eye fundus during. Blue lines — false distortion of linear dimensions of the object formed on the eye fundus through the area of relative thickening of the retina, dashed lines — dimensions of the same object in arbitrarily average corneal refraction.

ния рефракции (т.е. «уплощения»), топографически совпадающие с проекцией зрачка (рис. 1). Указанные изменения, с одной стороны, создают сложности в определении средней модели рефракции прибором и влияют на качество изображения, а с другой — приводят к изменению масштаба части изображения, формируемого через зону резкого перепада оптической силы роговицы (рис. 2). При этом зона «уплощения» создает эффект уменьшения размера исследуемой структуры или ее части и, как следствие, мнимого уменьшения морфометрического показателя. Оптическая регулярность передней поверхности СЖКЛ и практическое отсутствие нарушений рефракции в условиях контактной коррекции (см. табл. 4) нивелируют влияние иррегулярности роговицы на уменьшение величины формируемого изображения.

Выявленное изменение значений площади и объема экскавации ДЗН можно рассмотреть с позиций волновой оптики, в частности в зависимости от особенностей формирования интерференционной картины как основы построения изображений. На исследуемый объект направляется сигнал от источника, и последовательно, через определенные промежутки времени измеряется интенсивность возвращающегося сигнала, скорость и время прохождения которого определяет расстояние. Таким образом получают одномерную томограмму по оси z (А-скан). При совместном повторении измерений по оси z и последовательном смещении сигнала по одной из координат (x или y) формируется двухмерная томограмма, или виртуальный срез исследуемого объекта (В-скан). Последовательное смещение по последующим координатам позволяет выстроить объемную томограмму [21]. При этом глубина прохождения ОКТ-сигнала может быть ограничена в зависимо-

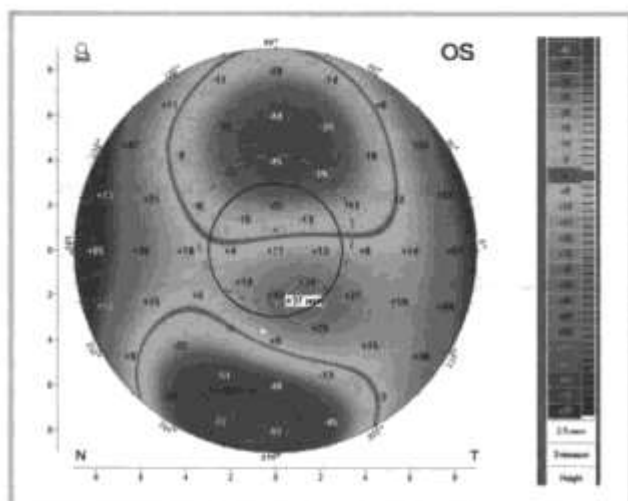


Рис. 3. Эlevationная карта передней поверхности роговицы при КК, по данным Шаймпфлюг-анализатора.

Пунктирная линия отображает границы зрачка, сплошная — оптический центр. Зоны желто-оранжевого и голубого цвета в проекции зрачка отражают соответственно положительную и отрицательную elevation.

Fig. 3. Elevation map of the anterior corneal surface in KC based on Scheimpflug analyzer data.

The dashed line shows the borders of the pupil; solid line — optical center. Yellow-orange and light blue colored areas in the projections of pupil reflect the respective positive and negative elevation.

сти от типа и состояния исследуемой биологической ткани [22].

Известно, что масштабный коэффициент по глубине и абсолютная вычисляемая глубина (z-координата) при интерферометрических измерениях зависят от модели условно нормальной роговицы с усредненными значениями кератометрии, которая подбирается исходя из компенсации изменений рефракции роговицы. При вычислениях в усредненной модели, заложенной в прибор, четко заданы отрезки, в которых луч проходит через среды с известным коэффициентом преломления. Появление локального участка резкого перепада рефракции не может быть учтено прибором при вычислениях z-координаты, что в итоге отражается на реконструкции формы и количественном расчете той или иной структуры глазного дна.

Изменения формы роговицы при КК наглядно описывает так называемая elevationная карта, полученная с помощью Шаймпфлюг-анализатора (рис. 3). Elevation выражается в виде математического расчета локального «выстояния» роговицы исследуемого относительно идеальной сферической модели. В условно нормальной роговице elevationная карта выглядит равномерной без выраженных участков ее возвышения. При КК в проекции зрачка за счет irregularности роговичной поверхности формируются зоны так называемой положительной и отрицательной elevation, т.е. соответственно резкого «выстояния» и «провала» относительно условной сферы.

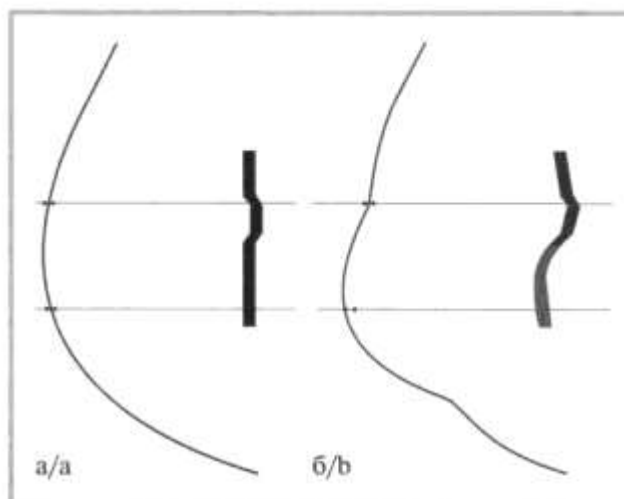


Рис. 4. Схематическое отображение поперечного профиля структур глазного дна.

а — объект, формируемый при условно сферической роговице; б — мнимое «приближение» кпереди участка, который расположен за зоной экстремальной положительной elevation, и «отдаление» той части, которая расположена за зоной нейтральной или отрицательной elevation.

Fig. 4. Schematic representation of the transversal profile of eye fundus structures.

а — object formed in an arbitrarily spherical cornea; б — false «proximation» towards the region located behind the area of extreme positive elevation, and «distancing» of the part located behind the area of neutral or negative elevation.

Потенциальное влияние elevationной характеристики роговицы при КК на прохождение интерференционного сигнала иллюстрирует рис. 4. В случае регулярной поверхности роговицы интерферометр правильно реконструирует форму и положение основных структур глазного дна (см. рис. 4, а). Однако при появлении irregularного участка роговицы, в частности зоны перехода от положительной elevation к отрицательной, лучу интерферометра необходимо пройти на определенную дистанцию больше или меньше (в зависимости от участка) сквозь либо более плотную влагу передней камеры, либо менее плотный воздух. При приборном построении трехмерной реконструкции с использованием заложенной в прибор модели глаза (без учета потенциального перепада к зоне эктазии) будет иметься мнимое искажение формы и толщины реконструируемого объекта. Использование усредненной оптики глаза при наличии указанной выше irregularности передней поверхности роговицы мнимо «приблизит» некоторые части структур, а некоторые, наоборот «отдалит» от интерферометра (см. рис. 4, б). Вследствие этого в ходе интерпретации таких результатов могут возникнуть диагностические ошибки при оценке параметров экскавации ДЗН с тенденцией к их мнимому увеличению (см. табл. 2). В ранее проведенном и упомянутом выше исследовании подобные изменения экскавации при КК авторы предположительно объясняют системной недифференцированной дисплазией соединительной ткани [8].

Заключение

Таким образом, вышеописанные изменения интерференционной картины и, как следствие, морфометрических показателей структур глазного дна при КК имеют мультифакторную природу, в большей степени связаны с рефракционными и волновыми артефактами при прохождении лучей через иррегулярную поверхность роговицы и не могут быть оптически компенсированы прибором. Использование СЖКЛ как средства, приводящего оптическую систему глаза к условно регулярной, безусловно, способно существенно снижать артефакты морфометрических измерений.

С практической точки зрения полученные результаты свидетельствуют о целесообразности проведения томографических исследований при КК в условиях контактной коррекции. Оптимальным является вариант кастомизированного подбора СЖКЛ, к преимуще-

ствам которого помимо полноценной коррекции оптических нарушений следует отнести стабильность положения линзы на роговице. При стандартном исследовании необходимо принимать во внимание «ложное» уменьшение показателей перипапиллярного слоя нервных волокон сетчатки и увеличение экскавации ДЗН.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.А., И.Н., В.А., В.Е.

Сбор и обработка материала: В.А., Д.К.

Статистическая обработка: В.А.

Написание текста: С.А., В.А., И.Н.

Редактирование: С.А., И.Н., В.Е.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wojtkowski M, Leitgeb R, Kowalczyk A, Bajraszewski T, Fercher AF. In vivo human retinal imaging by Fourier domain optical coherence tomography. *J Biomed Opt.* 2002;7(3):457-463. <https://doi.org/10.1117/1.1482379>
- Шпак А.А., Севостьянова М.К., Огородникова С.Н., Усолтсева Е.А. Оценка стереометрических параметров диска зрительного нерва и слоя нервных волокон сетчатки на приборе HRT III. *Национальный журнал глаукома.* 2013;(4):11-20. Shpak AA, Sevostyanova MK, Ogorodnikova SN, Usoltseva EA. Evaluation of stereometric parameters of the optic disc and retinal nerve fiber layer with Heidelberg retina tomograph III. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2013;(4):11-20. (In Russ.).
- Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol.* 1998;42(4):297-319. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(97)00119-7)
- Аверич В.В., Аветисов С.Э., Воронин Г.В. Результаты оптической когерентной томографии сетчатки и зрительного нерва при кератоконусе. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(5):275-280. Averich VV, Avetisov SE, Voronin GV. Results of optical coherence tomography of the retina and optic nerve in keratoconus. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2021;137(5):275-280. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalma202113705275>
- Cuppusamy P, Makhanya N, Methula M, et al. Retinal nerve fibre layer and ganglion cell complex thickness in patients with keratoconus. *Afr Vision Eye Health.* 2018;77(1):1-8. <https://doi.org/10.4102/aveh.v77i1.417>
- Cankaya AB, Beyazyildiz E, Ileri D, Yilmazbas P. Optic disc and retinal nerve fiber layer parameters of eyes with keratoconus. *Ophthalmic Surg.* 2012;43:401-407. <https://doi.org/10.3928/15428877-20120531-01>
- Uzunel UD, Küşbeci T, Yüksel B. Does the stage of Keratoconus affect optical coherence tomography measurements? *Semin Ophthalmol.* 2017;32(6):676-681. <https://doi.org/10.3109/08820538.2016.1169302>
- Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н. Псевдоглаукомные изменения зрительного нерва и сетчатки у больных с кератоконусом. *Национальный журнал глаукома.* 2018;17(3):15-23. Podtynnykh EV, Komarovskikh EN. Morphometric changes of optic nerve and retina in keratoconus in patients, related to changes in glaucoma. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2018;17(3):15-23. (In Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.03.02>
- Подтынных Е.В., Комаровских Е.Н., Трегубов В.Г. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани как фактор риска развития кератоконуса и патологических изменений зрительного нерва и сетчатки. *Национальный журнал глаукома.* 2019;18(3):45-53. Podtynnykh EV, Komarovskikh EN, Tregubov VG. Undifferentiated connective tissue dysplasia as a risk factor of keratoconus development and pathological changes of optic nerve and retina. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma.* 2019;18(3):45-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2019.03.05>
- Bayhan SA, Bayhan HA, Gurdal C. Evaluation of the retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness with keratoconus. *Turkinje Klinikleri J Ophthalmol.* 2014;23:207-211.
- Reibaldi M, Uva MG, Avitabile T, Toro MD, Zagari M, Mariotti C, Longo A. Intrasection reproducibility of RNFL thickness measurements using SD-OCT in eyes with keratoconus. *Ophthalm Surg Laser Imaging Retina.* 2012;43(6):83-89. <https://doi.org/10.3928/15428877-20121001-04>
- Lagan MA, Cox IG, Potvin RJ. The effect of keratoconus on the wavefront aberration of the human eye. *Invest Oph Vis Sci.* 2000;41(4):679.
- Егорова Г.Б., Бобровских Н.В., Зуева Ю.С. Оптические aberrации глаза и возможности их компенсации с помощью контактных линз и хирургических вмешательств при первичных аметропиях и кератоконусе. *Вестник офтальмологии.* 2007;123(5):47-51. Egorova GB, Bobrovskikh NV, Zueva YuS. Optical aberrations of the eye and feasibilities of their compensation by means of contact lenses and surgical interventions in primary ametropias and keratoconus. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2007;123(5):47-51. (In Russ.).
- Егорова Г.Б., Бобровских Н.В., Савочкина О.А. Возможности компенсации оптических aberrаций при кератоконусе с помощью жестких газопроницаемых контактных линз. *Вестник офтальмологии.* 2010;126(1):42-46. Egorova GB, Bobrovskikh NV, Savochkina OA. Possibilities of compensation of optical aberrations in keratoconus with rigid gas-permeable contact lenses. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2010;126(1):42-46. (In Russ.).
- Большунов А.В., Ирошников Н.Г., Каталевская Е.А., Ларичев А.В., Панченко В.Я. Адаптивная оптика в офтальмологии. *Медицинская физика.* 2008;(2):57-62. Bol'shunov AV, Iroshnikov NG, Katalevskaya EA, Larichev AV, Panchenko VYA. Adaptive optics in ophthalmology. *Meditsinskaya fizika.* 2008;(2):57-62. (In Russ.).
- Шпак А.А., Костенев С.В., Мушкова И.А., Коробкова М.В. Влияние кераторефракционных операций на показатели оптической когерентной томографии. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):48-53. Shpak AA, Kostenov SV, Mushkova IA, Korobkova MV. Effect of corneal refractive surgery on optical coherence tomography measurements. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2018;134(5):48-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalma201813405148>
- Keir NJ, Simpson T, Jones LW, Fonn D. Wavefront-guided LASIK for myopia: effect on visual acuity, contrast sensitivity, and higher order aberrations. *J Refract Surg.* 2009;25(6):524-533. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20090512-06>

18. McAlinden C, Moore JE. Comparison of higher order aberrations after LASIK and LASEK for myopia. *J Refract Surg.* 2010;26(1):45-51. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20101215-07>
19. Padmanabhan P, Basuthkar SS, Joseph R. Ocular aberrations after wavefront optimized LASIK for myopia. *Indian J Ophthalmol.* 2010;58(4):307-312. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.64139>
20. Uzunel UD, Kusbeci T, Yuce B, Yüksel B. Effects of rigid contact lenses on optical coherence tomographic parameters in eyes with keratoconus. *Clin Exper Optometry.* 2015;98(4):319-322. <https://doi.org/10.1111/cxo.12287>
21. Стоюхина А.С., Будзинская М.В., Стоюхин С.Г., Асламазова, А.Э. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(1):104-111.
22. Стоюхина АС, Будзинская МВ, Стоюхин СГ, Асламазова АЕ. Optical coherence tomography angiography in ophthalmic oncology. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2019;135(1):104-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135011104>
22. Долганова И.Н., Черномырдин Н.В., Александрова П.В., Решетов И.В., Карасик В.Е., Зайцев К.И., Тучин В.В. Экспериментально обучаемый метод фильтрации шумов рассеяния в сигналах оптической когерентной томографии. *Оптика и спектроскопия.* 2019;126(5):670-677. Dolganova IN, Chernomyrdin NV, Aleksandrova PV, Reshetov IV, Karasik VE, Zaitsev KI, Tuchin VV. An experimentally trained noise filtration method of optical coherence tomography signals. *Optika i spektroskopiya.* 2019;126(5):670-677. (In Russ.). <https://doi.org/10.21883/OS.2019.05.47669.18-19>

Поступила 18.05.2023

Received 18.05.2023

Принята к печати 31.05.2023

Accepted 31.05.2023

Акарицидное лечебное воздействие при хроническом демодекозном блефарите и дисфункции мейбомиевых желез

© С.В. ЯНЧЕНКО^{1, 2, 3}, А.В. МАЛЫШЕВ^{1, 2}, Ш.Ж. ТЕШАЕВ³, Ж.О. САФАРОВ⁴, Л.М. ПЕТРОСЯН²,
Г.Р. ОДИЛОВА³, Ш.Ш. РАМАЗОНОВА³

¹ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ГБУЗ «Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

³Бухарский государственный медицинский институт им. Абу Али ибн Сино, Бухара, Республика Узбекистан;

⁴Бухарский филиал Республиканского специализированного научно-практического центра микрохирургии глаза, Бухара, Республика Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести сравнительную оценку эффективности различных подходов к акарицидному лечению у пациентов с хроническим демодекозным блефаритом и дисфункцией мейбомиевых желез.

Материал и методы. Обследованы 40 пациентов с хроническим блефаритом (ХБ) демодекозной этиологии в условиях дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) и синдрома «сухого глаза». Пациенты 1-й группы ($n=20$) получали акарицидное лечение в составе терапевтической гигиены век (ТГВ; 2 раза в сутки) путем использования изделий «Блефарогель очищение», «Блефаролосьон», «Блефарогель форте» (содержит серу и метронидазол). Акарицидное лечение у пациентов контрольной 2-й группы ($n=20$) включало аппликации средства, содержащего метронидазол (2 раза в сутки) без ТГВ. Контрольные точки: 1) при включении в исследование; 2) после терапии (45 сут). Оценивали: акарограммы пациентов, симптомы и признаки ХБ (баллы); OSDI; время разрыва слезной пленки (ВРСП, с); тяжесть ДМЖ (Т-ДМЖ, баллы). Статистика: расчет среднего $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$), критериев Манна—Уитни и Уилкоксона.

Результаты. В обеих группах акарицидное лечение было эффективным (сокращение популяции клеща, которое было более выраженным в 1-й группе). Симптомы и признаки ХБ после терапии были значимо менее выраженными у больных 1-й группы. Во второй контрольной точке у пациентов 1-й группы отмечено значимое снижение Т-ДМЖ, OSDI и повышение ВРСП, у больных 2-й группы — значимое снижение OSDI и повышение ВРСП. Динамика OSDI и ВРСП была более выраженной у пациентов 1-й группы.

Заключение. Акарицидное лечение в составе ТГВ показало значимо более выраженное сокращение популяции клеща, купирование симптомов и признаков ХБ, снижение OSDI и увеличение ВРСП по сравнению со 2-й группой. По-видимому, это было связано с комбинированным акарицидным воздействием и значимым снижением Т-ДМЖ у пациентов 1-й группы.

Ключевые слова: хронический блефарит, демодекоз, дисфункция мейбомиевых желез, синдром сухого глаза, терапевтическая гигиена век.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Янченко С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7371-689X>

Малышев А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1448-9690>

Тешаев Ш.Ж. — <https://orcid.org/0009-0002-1996-4275>

Сафаров Ж.О. — <https://orcid.org/0009-0002-2271-2933>

Петросян Л.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3473-1157>

Одилова Г.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-8825-8134>

Рамазонова Ш.Ш. — <https://orcid.org/0009-0000-6960-5284>

Автор, ответственный за переписку: Янченко С.В. — e-mail: vlyan2000@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Янченко С.В., Малышев А.В., Тешаев Ш.Ж., Сафаров Ж.О., Петросян Л.М., Одилова Г.Р., Рамазонова Ш.Ш. Акарицидное лечебное воздействие при хроническом демодекозном блефарите и дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):36–42. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905136>

Acaricidal therapy in chronic demodex blepharitis and meibomian gland dysfunctions

© S.V. YANCHENKO^{1, 2, 3}, A.V. MALISHEV^{1, 2}, SH.ZH. TESHAEV³, ZH.O. SAPHAROV⁴, L.M. PETROSYAN²,
G.R. ODILOVA³, SH.SH. RAMAZONOVA³

¹Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

²Scientific Research Institution — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia;

³Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sino, Bukhara, Republic of Uzbekistan;

⁴Bukhara branch of the Republican Specialized Scientific and Practical Center for Eye Microsurgery, Bukhara, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Purpose. The study comparatively evaluates the effectiveness of various approaches to acaricidal treatment in patients with chronic demodex blepharitis and meibomian gland dysfunctions.

Material and methods. The study included 40 patients with chronic blepharitis (CB) of demodicosis etiology in conditions of meibomian gland dysfunction (MGD) and dry eye (DE). The 1st group of patients (20 people) received acaricidal treatment as part of therapeutic eyelid hygiene (TEH; 2 times a day) involving the use of «Blefarogel ochishchenie», «Blefarolosion», «Blefarogel forte» (contains sulfur and metronidazole). Acaricidal treatment in the patients of the 2nd group involved applications of a product containing metronidazole (2 times a day) without TEH. Control points: 1) at inclusion in the study; 2) after a course of therapy (45 days). Evaluation included: patient acarograms, symptoms and signs of CB (points); OSDI; tear film break-up time (TBUT, sec), severity of meibomian gland dysfunction (S-MGD, points). Statistical analysis: calculation of $M \pm SD$, Mann–Whitney, and Wilcoxon tests.

Results. Acaricidal treatment was effective in both groups (reduction in demodex population, which was more pronounced in the 1st group). Symptoms and signs of CB were significantly less pronounced in the patients of the 1st group after therapy. The patients of the 1st group showed a significant decrease in S-MGD, OSDI and an increase in TBUT, the 2nd group — a significant decrease in OSDI and an increase in TBUT at the second control point. The positive OSDI and TBUT trends were significantly more pronounced in the 1st group.

Conclusion. Acaricidal treatment as part of TEH showed a significantly more pronounced reduction in demodex population, relief of CB symptoms and sign, OSDI decrease and TBUT increase, compared to the 2nd group. Apparently, this was associated with combined acaricidal effect and significant S-MGD decrease in the patients of the 1st group.

Keywords: chronic blepharitis, demodex, meibomian gland dysfunction, dry eye, eyelid hygiene.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yanchenko S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7371-689X>

Malyshev A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1448-9690>

Teshaev Sh.Zh. — <https://orcid.org/0009-0002-1996-4275>

Sapharov Zh.O. — <https://orcid.org/0009-0002-2271-2933>

Petrosyan L.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3473-1157>

Odilova G.R. — <https://orcid.org/0000-0001-8825-8134>

Ramazonova Sh.Sh. — <https://orcid.org/0009-0000-6960-5284>

Corresponding author: Yanchenko S.V. — e-mail: vlyan2000@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Yanchenko SV, Malyshev AV, Teshaev ShZh, Sapharov ZhO, Petrosyan LM, Odilova GR, Ramazonova ShSh. Acaricidal therapy in chronic demodex blepharitis and meibomian gland dysfunctions. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):36–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905136>

Хронический блефарит (ХБ) в условиях дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) и сопутствующего синдрома сухого глаза (ССГ) является довольно распространенной офтальмопатологией, особенно у лиц пожилого возраста [1–3]. Указанные изменения глазной поверхности требуют максимально полной коррекции перед проведением офтальмохирургических вмешательств, в том числе перед выполнением факоэмульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией интраокулярной линзы, для минимизации рисков развития послеоперационных инфекционных осложнений и оптимизации «профиля безопасности» хирургии [4, 5]. Помимо указанного фоновые предоперационные изменения глазной поверхности являются ведущей причиной развития так называемого ятрогенного ССГ после ФЭК (что проявляется тягостным субъективным дискомфортом, снижающим качество жизни, зрительными флуктуациями, снижением скорости чтения за счет увеличения времени распознавания текстовых фрагментов, невозможностью длительной работы с монитором), а также могут приводить к клинически значимым ошибкам в достижении целевой рефракции [1, 2, 6–9].

Нередко в качестве этиологической предпосылки ХБ выступает инфицированность глазной поверхности клещом рода *Demodex folliculorum* и *Demodex brevis* [10–12]. В настоящее время проблема эффективного и безопасного устранения клинических проявлений ХБ демодекозной этиологии решена не в полной мере. С нашей точки зрения, это может быть связано с негативным влиянием акарицидных лечебных мероприятий (очищение век бактерицидным мылом с обработкой краев век спиртосодержащими жидкостями) на функционирование мейбомиевых желез (МЖ) и состояние краев век [13]. Вместе с тем у значительной части пациентов с ХБ выявляется ДМЖ, приводящая к выраженному липидодефициту и развитию ССГ, связанного с повышенной эвапорацией [2, 3, 11–13]. С другой стороны, известно, что восстановить функциональную активность МЖ позволяет так называемая терапевтическая гигиена век (ТГВ) [4, 11, 14–17]. Приведенные факты определяют актуальность дальнейшего совершенствования лечебных подходов при ХБ демодекозной этиологии в условиях ДМЖ и ССГ.

По нашему мнению, возможности оптимизации терапии ХБ демодекозной этиологии в условиях

ДМЖ и ССГ могут быть связаны с проведением акарицидного лечебного воздействия в составе ТГВ. Планируя наше исследование, мы исходили из предположения, что такой лечебный подход потенциально может не только обеспечить сокращение популяции клеща и устранение проявлений ХБ, но и дать возможность восстановить функциональную активность МЖ, купировать явления эпителиопатии краев век, а также снизить выраженность симптомов и признаков сопутствующего ССГ. Проверке этой гипотезы и было посвящено настоящее исследование.

Цель исследования — провести сравнительную оценку эффективности различных подходов к акарицидному лечению у пациентов с хроническим демодекозным блефаритом и ДМЖ.

Материал и методы

Были обследованы 40 пациентов с ХБ демодекозной этиологии, ДМЖ и ССГ (18 мужчин и 22 женщины; средний возраст — $61,2 \pm 2,9$ года), у которых планировалось оперативное лечение сенильной катаракты (ФЭК с имплантацией интраокулярной линзы).

Критерии включения: смешанный (передний и задний) ХБ демодекозной этиологии (клинические и микробиологические признаки инфицированности клещом рода *Demodex*); ДМЖ; ССГ легкой степени (классификация В.В. Бржеского и соавт., 2016); незрелая, почти зрелая и зрелая сенильная катаракта [18]. Несмотря на двусторонний характер ХБ, для исключения завышения статистической значимости оцениваемых показателей (в соответствии с принципом «один пациент — один глаз») в исследование включали один глаз пациента, на котором планировалось проведение ФЭК [19].

Критерии исключения: аллергия на сложноцветные; аллергия на метронидазол; аллергия на препараты серы; величина суммарной слезопродукции по результатам теста Ширмера-1 < 15 мм; ССГ средней, тяжелой и особо тяжелой степени; начальная и перезрелая сенильная катаракта; осложненная катаракта.

Дизайн: проспективное открытое рандомизированное исследование (блоковая рандомизация). После процедуры рандомизации пациенты были распределены в две группы по 20 человек в зависимости от планируемой терапии.

Пациенты 1-й группы получали противодемодекозное лечение в составе ТГВ (2 раза в сутки, 45 дней).

В ходе первого этапа ТГВ пациенты применяли изделие «Блефарогель-очищение», включающее полиглицерил-4-капрат (эмульгатор растительного происхождения), полксамер 184 (поверхностно-активное вещество с хорошим профилем безопасности), сок алоэ вера и декспантенол (характеризующиеся

репаративными, дерматопротективными и противовоспалительными эффектами) [20]. Цели первого этапа включали: очищение век (в том числе их ресничного края, межресничного пространства краев век, ресниц) от «корочек», «чешуек», ороговевшего эпителия и «муфт»; противовоспалительное и репаративное воздействие на веки; попытку нормализации консистенции патологически измененного мейбума [15, 20].

В ходе второго этапа ТГВ больные проводили теплые компрессы на область век ($t \approx 30\text{—}35^\circ\text{C}$; 5 мин) при помощи изделия «Блефаролосьон», содержащего поливинилпирролидон (обладающий свойствами сорбента и слезозаместителя), экстракты ромашки, зеленого чая и гамелиса (оказывающие противовоспалительное, противоотечное и асептическое воздействие на веки) [11, 15]. Целями второго этапа были: противовоспалительное воздействие на веки; «открытие» устьев выводных протоков МЖ; попытка «растопления» пробок (сформированных густым мейбумом и тканевым дебрисом), обтурирующих выводные протоки МЖ; нормализация консистенции мейбума [4, 15—17].

Третий этап ТГВ включал круговой точечный самомассаж краев век. Цель этапа — эвакуация «пробок» (образованных патологически измененным мейбумом) из устьев выводных протоков МЖ [4, 15, 16]. При необходимости в завершении данного этапа ТГВ проводили дополнительное очищение (с использованием средства «Блефарогель-очищение»).

В процессе четвертого этапа ТГВ пациенты проводили аппликации на края век (включая межресничное пространство краев век и ресницы) средства «Блефарогель-форте», включающего два акарицидных компонента (экстракт серы и метронидазол), а также гиалуроновую кислоту, экстракт алоэ и карбомер (характеризующиеся репаративными и регидратирующими свойствами). Цели четвертого этапа ТГВ помимо акарицидного воздействия включали снижение выраженности эпителиопатии краев век и восстановление функциональной активности МЖ [20].

У больных 2-й группы (контроль) противодемодекозное лечение проводили по «классической» схеме, т.е. без проведения ТГВ (только акарицидное воздействие; 2 раза в сутки, 45 дней). Первый этап процедуры включал очищение век при помощи бактерицидного мыла, второй — обработку краев век спиртосодержащим раствором (календулы, эвкалипта или аралии), третий — нанесение на края век средства, содержащего в качестве акарицидного компонента метронидазол. Дополнительные компоненты использованного изделия включали экстракт ромашки (обладающий противовоспалительным эффектом), оливковое масло и гликаны.

Пациенты обеих групп получали инстилляцию 0,5% левофлоксацина (5 раз в сутки, 7 дней)

и катионной эмульсии типа «жир-вода» (3 раза в сутки, 45 дней).

Помимо стандартного офтальмологического обследования у всех включенных в исследование проводили оценку объективных проявлений ХБ (гиперемия краев век, отек краев век, наличие «чешуек» и «корочек» на краях век, наличие «муфт» на ресницах) и субъективных симптомов заболевания (ощущение «зуда», ощущение «жжения» век) с расчетом интегрального показателя объективных проявлений ХБ (ИП-О) и интегрального показателя субъективных симптомов ХБ (ИП-С). С этой целью выраженность каждого признака или симптома оценивали в баллах 5-балльной шкалы (где балльной оценке «0» соответствует отсутствие симптома или признака, а оценке «5» — максимальная выраженность симптома или признака) [13]. Полученные результаты суммировали и усредняли. Для верификации диагноза выполняли микроскопию эпилированных ресниц на *D. folliculorum*.

Оценка состояния глазной поверхности включала: расчет показателя, характеризующего выраженность субъективных симптомов ССГ, — индекса заболевания глазной поверхности (Ocular Surface Disease Index, OSDI) по 100-балльной шкале; оценку времени разрыва слезной пленки (ВРСП, с; тест Норна); определение величины суммарной слезопродукции на этапе включения в исследование (тест Ширмера-1, мм); определение выраженности симптома «дворников» (СДВ; англ. lid viper epitheliopathy) в баллах 3-балльной шкалы («0» — отсутствие признака; «3» — максимальная выраженность признака) при окрашивании лиссаминовым зеленым [1, 18, 20–22].

Оценку тяжести ДМЖ (Т-ДМЖ) проводили при помощи компрессионного теста по Norn в модификации Korb (2002): ДМЖ легкой степени выявляли в том случае, если «молочный» секрет при компрессии края века выделялся примерно из 50% выводных протоков МЖ; ДМЖ средней тяжести диагностировали, если густой секрет выделялся менее чем из 50% выводных протоков, а тяжелую ДМЖ определяли, если густой или гнойный секрет выделялся менее чем из 25% протоков [21]. Результаты оценки Т-ДМЖ выражали в баллах: оценка «1» соответствовала ДМЖ легкой степени, «2» — ДМЖ средней тяжести, а «3» — тяжелой ДМЖ.

Контрольные точки: 1) при включении в исследование; 2) после проведения курса терапии (45 дней).

Основные критерии эффективности терапии ХБ демодекозной этиологии включали: сокращение популяции клеща (число взрослых особей клеща — имаго — по данным акарограммы); динамику интегральных показателей объективных проявлений и субъективных симптомов ХБ (баллы).

В качестве дополнительных критериев эффективности терапии и для оценки ее влияния на состояние глазной поверхности оценивали динамику

следующих показателей: Т-ДМЖ (баллы); СДВ (баллы); OSDI (баллы); ВРСП (с).

Статистическая обработка данных: расчет среднего и его среднеквадратичного отклонения ($M \pm SD$) в группах наблюдения; оценка эффективности терапии в пределах каждой группы (t -критерий Уилкоксона); сравнительная оценка эффективности терапии в группах сравнения (U -критерий Манна—Уитни) [19]. Проводили расчет эмпирических значений указанных критериев и сравнение их с критическими значениями, определенными, исходя из числа пациентов в подгруппах наблюдения; значение p определяли по таблице; различия считали значимыми при $p < 0,05$ [19].

Результаты и обсуждение

Основные результаты исследования представлены в аналитических таблицах (табл. 1, 2).

Как следует из приведенных данных, значимых различий между пациентами обеих групп по результатам акарограмм (число взрослых особей — имаго), выраженности объективных и субъективных признаков ХБ на этапе включения в исследование не было (см. табл. 1). У всех больных были выявлены следующие признаки смешанной формы ХБ: утолщение и гиперемия краев век, «корочки», ухудшение функции МЖ и изменение качества их секрета (цвета, прозрачности и консистенции). Клиническим признаком демодекозной этиологии ХБ было присутствие характерных «муфт» на корнях ресниц. Вместе с тем у всех наблюдавшихся диагноз был подтвержден микробиологическими исследованиями (см. табл. 1) [10, 12, 15].

Акарицидное лечебное воздействие оказалось эффективным в обеих группах наблюдения: сокращение популяции клеща *D. folliculorum* во 2-й контрольной точке по данным акарограмм (см. табл. 1). Также у пациентов обеих групп было зафиксировано статистически значимое снижение выраженности как интегрального показателя объективных признаков ХБ, так и интегрального показателя субъективных симптомов ХБ (см. табл. 1). У всех наблюдавшихся во 2-й контрольной точке отмечали уменьшение явлений отека и гиперемии краев век, практически полное очищение их от «корочек», полное очищение корней ресниц от «муфт».

Тем не менее у пациентов 1-й группы, получавших акарицидное лечебное воздействие в составе ТГВ, было зафиксировано статистически более выраженное сокращение популяции клеща, а также снижение интегрального признака объективных проявлений ХБ и интегрального показателя субъективных симптомов ХБ, чем у больных 2-й группы (контроль), получавших акарицидное лечение без процедуры ТГВ. Указанные различия оказались статистически значимыми (см. табл. 1). С нашей точки зрения, более выраженное сокращение числа взрослых

Таблица 1. Динамика данных акарограммы, ИП-О и ИП-С ХБ в результате терапии, $M \pm SD$ Table 1. Changes in acarogram data, integral indexes of objective signs (OS-I) and subjective symptoms (SS-I) in patients with chronic blepharitis in the outcome of therapy, $M \pm SD$

Оцениваемые показатели	1-я группа		2-я группа (контроль)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Число особей имаго, n	9,25±0,85*	3,4±0,8**	9,3±0,9	4,7±0,98*
ИП-О, баллы	3,35±0,49*	1,15±0,51**	3,25±0,44	1,75±0,4*
ИП-С, баллы	3,75±0,44*	1,6±0,5**	3,7±0,47	2,45±0,51*

Примечания. Здесь и в табл. 2: * — значимость различия между группами при включении в исследование (U -критерий Манна—Уитни, $p > 0,05$); * — значимость различия с состоянием до терапии (t -критерий Уилкоксона, $p < 0,05$); * — значимость различия между группами после терапии (U -критерий Манна—Уитни, $p < 0,05$).

Таблица 2. Динамика показателей, характеризующих состояние глазной поверхности у пациентов с ХБ в результате терапии, $M \pm SD$

Оцениваемые показатели	1-я группа		2-я группа (контроль)	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Т-ДМЖ, баллы	2,2±0,41*	1,05±0,22**	2,15±0,37	1,75±0,44
СДВ, баллы	2,25±0,44*	1,2±0,4**	2,2±0,41	1,8±0,4
OSDI, баллы	31,6±4,2*	17,15±2,1**	31,2±2,97	22,85±1,93*
ВРСР, с	5,8±0,6*	7,65±0,49**	5,75±0,64	6,5±0,6*

особей клеща (имаго), по данным акарограмм, и устранение симптомов и признаков ХБ у пациентов 1-й группы может быть связано с наличием в составе средства «Блефарогель-форте» двух акарицидных компонентов (экстракт серы и метронидазол). Также вероятно, что более выраженное купирование ИП-О и ИП-С ХБ у больных 1-й группы могло быть связано с положительным влиянием ТГВ на функциональное состояние МЖ и объективное состояние краев век (см. табл. 2), что соотносится с результатами ранее проведенных нами исследований [20, 23].

Динамика показателей, характеризующих состояние глазной поверхности у пациентов обеих групп на фоне терапии, приведена в табл. 2.

Как видно из представленных в табл. 2 данных, на момент включения в исследование между пациентами обеих групп не было статистически значимых различий по величине показателей, характеризующих состояние глазной поверхности (Т-ДМЖ, СДВ, OSDI, ВРСР). У всех лиц, включенных в исследование, нами были диагностированы гиперсекреторный ССГ легкой степени и гипосекреторная ДМЖ (у большинства пациентов — средней степени тяжести). При этом не менее половины устьев выводных протоков МЖ были obturated «пробками» из загустевшего патологически измененного мейбума. По-видимому, ССГ и ДМЖ были причиной развития эпителиопатии краев век (СДВ), что соотносится с данными исследований, в которых отмечалась высокая корреляция между присутствием и степенью выраженности СДВ и наличием ССГ и ДМЖ [1, 3, 21].

У пациентов 1-й группы, получавших противомикробное лечение в составе ТГВ (плюс инстилляции антибактериального препарата

и слезозамещение), лечебное воздействие привело к статистически значимому снижению тяжести ДМЖ (см. табл. 2). Компрессионный тест в сочетании с биомикроскопией позволил визуализировать уменьшение количества obturated протоков МЖ, повышение прозрачности и гомогенности их секрета и снижение его вязкости. По нашему мнению, улучшение функциональной активности МЖ способствовало значимому снижению тяжести эпителиопатии краев век, что совпадает с результатами ранее проведенных нами исследований [20, 23].

У больных контрольной группы в результате акарицидного лечения без проведения ТГВ (плюс инстилляции антибактериального препарата и слезозаместителя) положительная тенденция к снижению ДМЖ и выраженности СДВ оказалась статистически не значимой (см. табл. 2). По-видимому, положительная тенденция к снижению Т-ДМЖ и СДВ у пациентов контрольной группы может быть объяснена как купированием проявлений ХБ, так и положительным влиянием слезозаместительной терапии, направленной на «протезирование» липидного слоя слезной пленки [13, 20, 23].

Что же касается проявлений ССГ, то в результате терапии было отмечено статистически значимое снижение показателя OSDI и статистически значимое увеличение ВРСР у пациентов обеих групп. Вместе с тем указанная положительная динамика была статистически более выраженной у пациентов 1-й группы, получавших акарицидное лечебное воздействие в составе ТГВ (см. табл. 2). С нашей точки зрения, это может быть связано со снижением выраженности липидодефицита, ассоциированного с ДМЖ, в результате восстановления функциональной активности МЖ у больных 1-й группы после

курса ТГВ, что соотносится с результатами ряда исследований [15, 16, 20, 23]. По-видимому, увеличение ВРСП у пациентов 1-й группы было связано как с воздействием слезозаместительной терапии («протезирование» липидного слоя слезной пленки), так и со снижением выраженности липидодефицита, ассоциированного с ДМЖ. В результате статистически более выраженное увеличение ВРСП у больных 1-й группы приводило к статистически более выраженному снижению субъективных проявлений ССГ (показатель OSDI), в то время как у пациентов 2-й группы увеличение ВРСП и снижение показателя OSDI, вероятно, были связаны с воздействием слезозаместительной терапии.

Резюмируя полученные нами результаты, можно прийти к выводу, что оба оцениваемых подхода к терапии ХБ демодекозной этиологии продемонстрировали хорошую клиническую эффективность в сокращении популяции клеща и купировании симптомов и признаков хронического блефарита. Вместе с тем акарицидное лечение (на основе использования препарата комбинированного действия, содержащего препарат серы и метронидазол, — «Блефарогель-форте»), осуществлявшееся в составе ТГВ, показало статистически значимо более выраженную положительную динамику в сокращении популяции клеща, снижении интенсивности симптомов и признаков ХБ, а также в нормализации показателей, характеризующих состояние глазной поверхности (OSDI, ВРСП), чем акарицидное лечение (путем применения препарата, содержащего метронидазол) без процедуры ТГВ. Помимо этого акарицидное лечение в составе ТГВ привело к значимому снижению выраженности Т-ДМЖ и СДВ, в то время как в результате акарицидного лечения без процедуры ТГВ динамика указанных показателей оказалась не значимой. Таким образом, наша гипотеза, вынесенная в основу настоящего исследования (о том, что акарицидное лечение, проводящееся в составе ТГВ, не только позволяет обеспечить эрадикацию клеща и купирование проявлений ХБ, но и дает возможность восстановить функциональную активность МЖ, купировать явления эпителиопатии краев век и снизить выраженность симптомов и признаков сопутствующего ССГ), подтвердилась.

С нашей точки зрения, у рассматриваемой в настоящем исследовании категории пациентов в плане предоперационной подготовки к ФЭК следует стремиться не только к эрадикации клеща, но и к максимально возможному устранению клинических проявлений ССГ, ДМЖ и купированию СДВ, поскольку эти лечебные мероприятия, как показала серия ранее проведенных нами исследований, дают возможность минимизировать риски развития «ятрогенного» сухого глаза в послеопераци-

онном периоде и обеспечить высокую субъективную удовлетворенность пациентов результатами хирургии [20].

Заключение

В соответствии с выбранными критериями, подход к акарицидному лечению, проводившемуся в составе ТГВ и включавшему применение средства, содержащего препарат серы и метронидазол («Блефарогель-форте»), оказался более эффективным у пациентов с хроническим демодекозным блефаритом и дисфункцией МЖ, чем подход, основанный на проведении противодемодекозного лечения без ТГВ на основе использования акарицидного средства, включающего метронидазол, поскольку он продемонстрировал значимо более выраженное сокращение популяции клеща, купирование симптомов и признаков хронического блефарита, а также значимо более выраженное снижение OSDI и увеличение ВРСП. По-видимому, это было связано с комбинированным характером акарицидного воздействия у пациентов 1-й группы и значимым снижением тяжести ДМЖ в результате проведения ТГВ.

По нашему мнению, для подготовки пациентов с ХБ демодекозной этиологии в условиях ДМЖ и ССГ к оперативному лечению катаракты более предпочтительным является проведение акарицидного лечения в составе процедуры ТГВ. Указанный подход дает возможность помимо сокращения популяции клеща и устранения явлений хронического блефарита добиться улучшения показателей, характеризующих состояние глазной поверхности, что позволяет, как показали ранее проведенные нами исследования, минимизировать риски развития «ятрогенного» сухого глаза в послеоперационном периоде и обеспечить высокую субъективную удовлетворенность пациентов результатами хирургии.

Исследование выполнялось в рамках гранта Российского фонда фундаментальных исследований и Министерства образования, науки и молодежной политики Краснодарского края №19-415-230007 р_а

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.Я., А.М., Ш.Ж.
Сбор и обработка материала: С.Я., Л.М., Ж.О., Г.Р., Ш.Ш.

Статистическая обработка данных: С.Я., Ш.Ж.

Написание текста: С.Я., Г.Р., Ш.Ш.

Редактирование: А.М., Ш.Ж., Ж.О.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Craig JP, Nelson JD, Azar DT, Belmonte C, Bron AJ, Chauhan SK, de Paiva CS, Gomes JAP, Hammit KM, Jones L, Nichols JJ, Nichols JS, Novak GD, Stapleton F, Wilcox MDP, Wolffsohn JS, Sullivan DA TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf*. 2017;15(4):802-812. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.08.003>
- Stapleton F, Optom MC, Alves M, Bunya VY, Jalbert I, Lekhanont K, Malet F, Na Kyung-Sun, Schaumberg D, Ushino M, Vehof J, Viso E, Vitale S, Jones L, Optom FC TFOS DEWS II Epidemiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15:334-365. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.003>
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., Дашина В.В., Цеева А.Р., Петросян Л.М. Эпидемиология синдрома «сухого глаза» у пациентов перед хирургией катаракты. *Офтальмология*. 2020;17(2):281-289. Sakhnov SN, Yanchenko SV, Malyshev AV, Dashina VV, Ceeva AR, Petrosyan LM. Dry eye epidemiology in patients before cataract surgery. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2020;17(2):281-289. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-2-281-289>
- Peral A, Alonso J, Garsia-Garsia C, Nino-Rueda C, Calvo del Bosque P Importance of lid hygiene before ocular surgery: qualitative and quantitative analysis of eyelid and conjunctiva microbiota. *Eye Contact Lens*. 2016;42(6):366-370.
- Pershing S, Lum F, Hsu S, et al. Endophthalmitis after cataract surgery in the United States: a report from the intelligent research in sight registry, 2023–2017. *Ophthalmology*. 2020;127(2):151-158. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.026>
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В., Карапетов Г.Ю. Изменения глазной поверхности после факэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(6):55-60. Sakhnov SN, Yanchenko SV, Malyshev AV, Karapetov GYu. Ocular surface changes after cataract phacoemulsification. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(6):55-60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113706155>
- Cho YK, Kim MS Dry eye after cataract surgery and associated intraoperative risk factors. *Korean J Ophthalmol*. 2009;23(2):65-73. <https://doi.org/10.3341/kjo.2009.23.2.65>
- Lu Q, Li Y, Zhu X. Dry Eye and Phacoemulsification Cataract Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med*. 2021;8:649030. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.649030>
- Бойко А.А., Дубинкина В.О., Еременко А.И., Куликова О.В., Янченко С.В. Профилактика комбинированного синдрома сухого глаза у пациентов старшей возрастной группы после катарактальной хирургии. *Клиническая офтальмология*. 2006;3(3):122-125. Boyko AA, Dubinkina VO, Eremenko AI, Kulikova OV, Yanchenko SV Prevention of combined dry eye syndrome in patients of older age group after cataract surgery. *Clinical ophthalmology = Klinicheskaya Oftalmologiya*. 2006;3(3):122-125. (In Russ.).
- Кубанов А.А., Галлямова Ю.А., Гревцева А.С. (ред.). *Демодекоз: учебное пособие*. М.: ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования»; 2014. Kubanov AA, Gallyamova YuA, Grevtseva AS (eds). *Demodex: учебное пособие [Demodex: textbook]*. M.: GBOU DPO «Russian Medical Academy of Postgraduate Education»; 2014. (In Russ.).
- Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Маркова Е.Ю. и др. Терапевтическая гигиена век в алгоритмах профилактики и лечения заболеваний глазной поверхности. Ч. 1. *Офтальмология*. 2016;13(2):122-127. Trubilin VN, Polunina EG, Markova EYu, et al. Therapeutic hygiene of the eyelids in algorithms for the prevention and treatment of diseases of the eye surface. p. 1. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2016;13(2):122-127. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/181650952016212212>
- Майчук Д.Ю., Лощкарева А.О. Оценка эффективности применения геля блефаровит у пациентов с хроническим блефароконъюнктивитом и синдромом сухого глаза, сочетанным с активным демодекозным компонентом. *Офтальмохирургия*. 2022;3(3):41-49.
- Maychuk DYU, Loshkareva AO Effectiveness and safety of Blefarovit cosmetic product usage in patients with chronic blepharokconjunctivitis and dry eye syndrome, combined with an active demodicosis component. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmohirurgiya*. 2022;3(3):41-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2022-3-41-49>
- Еременко А.И., Янченко С.В. Оптимизация лечебного воздействия у больных блефароконъюнктивальной формой синдрома «сухого глаза» демодекозной этиологии. *Рефракционная хирургия и офтальмология*. 2010;10(3):51-56. Eremenko AI, Yanchenko SV Optimization of the demodex blepharitis-related dry eye treatment. *Refraction Surgery and Ophthalmology = Refractionnaya hirurgiya i oftalmologiya*. 2010;10(3):51-56 (In Russ.).
- Макаров И.А., Полунин Г.С., Куренков В.В., Забегайло А.О., Сафонова Т.Н. и др. Эффективность физиотерапевтических и гигиенических процедур при лечении блефароконъюнктивальной формы сухого глаза. *Офтальмология*. 2012;9(2):65-71. Makarov IA, Polunin GS, Kurenkov VV, Zabegailo AO, Safonova TN, et al. The efficacy of some physiotherapeutic and hygienic procedures for treatment of blepharokconjunctival form of dry eye. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2012;9(2):65-71. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-2-281-289>
- Полунин Г.С., Полунина Е.Г. От «сухого глаза» к «болезни слезной пленки». *Офтальмология*. 2012;9(2):4-7. Polunin GS, Polunina EG. From dry eye to team film disease. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2012;9(2):4-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-2-4-7>
- Guillon M, Maissa C, Wong S Symptomatic relief associated with eyelid hygiene in anterior blepharitis and MGD. *Eye Contact Lens*. 2012;38(5):306-312.
- Nichols KN, Foulks GN, Bron AJ, Glasgow BJ, Dogru M, et al. The International Workshop on Meibomian Gland Dysfunction: Executive Summary. *IOVS, Special Issue*. 2011;52(4):1923-1929. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6997a>
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. *Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016. Brzhesky VV, Egorova GB, Egorov EA *Sindron «suchogo glaza» i zabolevaniya glaznoy poverkhnosti [Dry eye and ocular surface diseases]*. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
- Шпак А.А. Вопросы статистического анализа в российских офтальмологических журналах. *Офтальмохирургия*. 2016;1(1):73-77. Shpak AA. Issues of the statistical analysis in the Russian ophthalmic journals. *The Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmohirurgiya*. 2016;1(1):73-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2016-1-73-77>
- Сахнов С.Н., Янченко С.В., Малышев А.В. и др. Терапевтическая гигиена век при синдроме сухого глаза перед проведением факэмульсификации катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(1):46-54. Sakhnov SN, Yanchenko SV, Malyshev AV, et al. Therapeutic hygiene of eyelids in dry eye disease prior to cataract phacoemulsification. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2023;139(1):46-54 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313901146>
- Korb DR The tear film — its role today and in future. In *The Tear Film, structure, function and examination*. Butterworth — Heimann; 2002.
- Bijsterveld OP Diagnostic tests in the sicca syndrome. *Arch Ophthalmol*. 1969;82:10-14.
- Янченко С.В., Малышев А.В., Сахнов С.Н., Федотова Н.В., Орехова О.Ю. Гигиена век в подготовке к лазерной рефракционной хирургии. *Вестник офтальмологии*. 2016;5(5):83-88. Yanchenko SV, Malyshev AV, Sakhnov SN, Fedotova NV, Orekhova OYu. Eye lid hygiene in chronic allergic blepharokconjunctivitis patients before laser refractive surgery. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2016;5(5):83-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132586-92>

Поступила 13.07.2023

Received 13.07.2023

Принята к печати 15.08.2023

Accepted 15.08.2023



БЛЕФАРО ГЕЛЬ ФОРТЕ

ПРЕПАРАТ ПРИ ДЕМОДЕКОЗЕ,
ДЕРМАТИТАХ В ОБЛАСТИ ВЕК
И БЛЕФАРИТАХ.

МЕТРОНИДАЗОЛ

оказывает противомикробное
и противопротозойное
(антипаразитарное) действие.

СУЛЬФОКОНЦЕНТРОЛ

эффективно борется с бактериями, сокращает популяцию клеща demodex,
оказывает успокаивающее и противовоспалительное действие.

СОК АЛОЭ ВЕРА

обладает иммуностимулирующим свойством, снимает покраснения
и раздражения в области век, эффективно успокаивает кожу.

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНАЯ ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА

интенсивно увлажняет кожу и препятствует трансэпидермальной потере
влаги.

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН-ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ — СОВРЕМЕННЫЙ
ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЙ ПОМОЩНИК ВРАЧА
В ЕЖЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ И НАДЕЖНЫЙ ИСТОЧНИК
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ИНФОРМАЦИИ

ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ

40 МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

СВЫШЕ **200 000** ЗРИТЕЛЕЙ

10 ЛЕТ В ЭФИРЕ

1MED TV



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

8 800 100 17 86 ✉ INFO@1MED.TV

© Первый медицинский. Свидетельство о регистрации ЭЛ № ФС 77-50463 от 04.07.2012

Клиническая эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации по результатам трехлетнего наблюдения

© А.Ж. ФУРСОВА^{1, 2, 3}, И.Ф. НИКУЛИЧ^{1, 2, 3}, Е.И. ДМИТРИЕВА², О.Г. ГУСАРЕВИЧ², А.С. ДЕРБЕНЕВА^{1, 2, 3}, М.А. ВАСИЛЬЕВА^{1, 2}, О.С. КОЖЕВНИКОВА³, Н.Г. КОЛОСОВА³

¹ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

³ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ клинической эффективности долгосрочной (3 года) анти-VEGF-терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) и определение клинически значимых взаимосвязей между функциональными и структурными параметрами.

Материал и методы. В исследование включено 122 пациента (122 глаза) с диагнозом нВМД, средний возраст — 73,4±6,6 года. Длительность проспективного наблюдения — 144 нед. Все пациенты получали терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг), в 72,9% случаев — в режиме Treat & Extend (T&E).

Результаты. Среднее количество инъекций составило 7,39±1,28; 4,63±0,97 и 4,06±0,81 соответственно годам наблюдения. Средняя исходная максимальная корригируемая острота зрения (МКОЗ) — 0,24±0,21. После трех загрузочных инъекций (ЗИ) отмечено повышение МКОЗ до 0,33±0,26 (+0,09; 37,5%), к окончанию наблюдения показатель составил 0,35±0,27 (+0,11; 45,8%). Центральная толщина сетчатки к окончанию наблюдения уменьшилась с 314,89±88,07 до 234,4±42,8 мкм (на 25,5%). После трех ЗИ выявлена наиболее значимая взаимосвязь исходных функциональных и анатомических параметров (с $r \geq 0,7$; $p < 0,05$) с наличием интратетинальной жидкости, состоянием эллипсоидной зоны в фовеа и площадью макулярной атрофии.

Заключение. Анализ достигнутых морфофункциональных результатов в течение первого года терапии свидетельствует о возможности их сохранения с уменьшением потребности в визитах и инъекциях при использовании протокола T&E. Достижение максимального повышения функциональных показателей наиболее клинически значимо ассоциировано с динамикой таких биомаркеров, как толщина центральной зоны сетчатки, площадь макулярной атрофии, целостность эллипсоидной зоны.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, анти-VEGF-терапия, долгосрочное наблюдение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Фурсова А.Ж. — e-mail: anzhellafursova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6311-5452>

Никулич И.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-2208-8352>

Дмитриева Е.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0176-8578>

Гусаревич О.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-4329-0709>

Дербенева А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-8825-3656>

Васильева М.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2974-9325>

Кожевникова О.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6475-4061>

Колосова Н.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-2398-8544>

Автор, ответственный за переписку: Фурсова Анжелла Жановна — e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Фурсова А.Ж., Никулич И.Ф., Дмитриева Е.И., Гусаревич О.Г., Дербенева А.С., Васильева М.А., Кожевникова О.С., Колосова Н.Г. Клиническая эффективность антиангиогенной терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации по результатам трехлетнего наблюдения. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139(5):45–52. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905145>

Three-year follow-up study of clinical effectiveness of antiangiogenic therapy for neovascular age-related macular degeneration

© A.ZH. FURSOVA^{1, 2, 3}, I.F. NIKULICH^{1, 2, 3}, E.I. DMITRIEVA², O.G. GUSAREVICH², A.S. DERBENEVA^{1, 2, 3}, M.A. VASILYEVA^{1, 2}, O.S. KOZHEVNIKOVA³, N.G. KOLOSOVA³

¹Novosibirsk State Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

²Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

³Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Purpose. The study analyzes long-term (three years) clinical effectiveness of anti-VEGF treatment of neovascular age-related macular degeneration (nAMD) and attempts to identify the most clinically significant associations between the functional and structural parameters.

Material and methods. The study included 122 patients (122 eyes) diagnosed with nAMD, mean age — 73.4±6.6 years old. Prospective follow-up lasted 144 weeks. All patients were treated with angiogenesis inhibitor (aflibercept 2 mg), and most of them (72.9%) — according to the Treat-and-Extend protocol.

Results. The average number of injections was 7.39 ± 1.28 , 4.63 ± 0.97 and 4.06 ± 0.81 during the first, second and third years of the follow-up, respectively. The mean baseline best-corrected visual acuity (BCVA) was 0.24 ± 0.21 . After three loading doses, BCVA increased to 0.33 ± 0.26 ($+0.09$; 37.5%), by the end of follow-up BCVA was 0.35 ± 0.27 ($+0.11$; 45.8%). Central retinal thickness (CRT) decreased from $314.89 \pm 88.07 \mu\text{m}$ to $234.4 \pm 42.8 \mu\text{m}$ (a 25.5% decrease) by the end of the follow-up. After three loading injections baseline functional and anatomical parameters had the most significant correlations ($r \geq 0.7$, $p < 0.05$) with intraretinal fluid, ellipsoid zone integrity and the area of macular atrophy.

Conclusions. Analysis of the morphological and functional outcomes by the end of the first year demonstrates the feasibility of preserving the results while reducing the number of visits and injections according to the Treat-and-Extend protocol. Achieving maximum improvement of functional parameters most significantly correlated with changes in such biomarkers as central retinal thickness, area of macular atrophy and integrity of the ellipsoid zone.

Keywords: neovascular AMD, anti-VEGF treatment, long-term follow-up.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Fursova A.Zh. — e-mail: anzhellafursova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6311-5452>

Niculich I.F. — <https://orcid.org/0000-0002-2208-8352>

Dmitrieva E.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0176-8578>

Gusarevich O.G. — <https://orcid.org/0000-0003-4329-0709>

Derbeneva A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-8825-3656>

Vasilyeva M.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2974-9325>

Kozhevnikova O.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6475-4061>

Kolosova N.G. — <https://orcid.org/0000-0003-2398-8544>

Corresponding author: Fursova A.Zh. — e-mail: anzhellafursova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Fursova AZh, Nikulich IF, Dmitrieva EI, Gusarevich OG, Derbeneva AS, Vasilyeva MA, Kozhevnikova OS, Kolosova NG. Three-year follow-up study of clinical effectiveness of antiangiogenic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):45–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905145>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является ведущей причиной необратимой потери зрения у пациентов старше 50 лет и составляет более 80% случаев его значительного снижения при неоваскулярной форме (нВМД) [1, 2]. Интравитреальная антиангиогенная (анти-VEGF) терапия позволила значительно улучшить функциональные результаты и стала золотым стандартом терапии нВМД [3, 4]. На сегодняшний день в мире известны восемь анти-VEGF-препаратов для лечения нВМД, четыре из них зарегистрированы и используются в клинической практике [5]. В ранних рандомизированных клинических исследованиях отмечено существенное повышение остроты зрения (ОЗ) на фоне введения анти-VEGF-препаратов в течение первых двух лет терапии [4, 6, 7] и потери достигнутых результатов после прекращения исследований [8, 9]. Несмотря на значительное количество исследований и опубликованных в последнее время метаанализов, в которых продемонстрирована возможность длительного сохранения и улучшения ОЗ на фоне анти-VEGF-терапии [10–12], остаются актуальными накопление собственных знаний и анализ реальной динамики морфофункциональных характеристик оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангиографии (ОКТ-А). Возможность детального неинвазивного изучения структурных и гемодинамических биомаркеров нВМД определяет необходимость выявления потенциальных прогностических факторов, влияющих на функциональные исходы и качество жизни пациентов, учитывая хрониче-

ский и в большинстве случаев двусторонний характер заболевания.

Цель исследования — анализ эффективности долгосрочной (в течение 3 лет) анти-VEGF-терапии у пациентов с нВМД и определения наиболее клинически значимых взаимосвязей между функциональными и структурными параметрами.

Материал и методы

Исследование было проведено на базе офтальмологического отделения Новосибирской государственной областной клинической больницы в период с января 2020 г. по декабрь 2022 г. В исследование было включено 122 пациента (122 глаза), из них 81 женщина (66,4%) и 41 мужчина (33,6%), средний возраст — $73,4 \pm 6,6$ года. Длительность проспективного наблюдения составила 144 нед.

Критерии включения пациентов в исследование: возраст ≥ 50 лет, установленный диагноз нВМД по данным ОКТ, в том числе ОКТ-А, максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) $\geq 0,01$.

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

При наличии нВМД обоих глаз в исследование включались только один — с более выраженными изменениями.

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включающее определение МКОЗ по таблице Головина—Сивцева, биомикроскопию, тонометрию по Маклакову, фоторегистрацию глазного дна (TRC-50DX, Topcon, Япония), ОКТ и ОКТ-А; последние проводили с помощью аппарата Cirrus 5000 Angioplex (Carl Zeiss Meditec, США) с использованием протоколов сканирования Macula cube 512×128, Angiography 6×6 mm, Angiography 3×3 mm, HD 21 Raster в режиме улучшенной глубины изображения (EDI OCT). Для количественной оценки морфологических параметров были выбраны следующие показатели: центральная толщина сетчатки (ЦТС), максимальная высота отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС), наличие макулярной атрофии (МА). ЦТС (от внутренней пограничной мембраны до слоя пигментного эпителия сетчатки — ПЭС) рассчитывалась автоматически с помощью встроенного программного обеспечения. Максимальную высоту ОПЭС определяли вручную (линия от мембраны Бруха до ПЭС в скане, где выявлена максимальная ОПЭС). Для определения зоны МА использовались два гистологических признака по данным EDI OCT: полная атрофия ПЭС и наружная атрофия сетчатки (сRORA; область гиперпропускания диаметром ≥250 мкм, зона ослабления или нарушения ПЭС диаметром ≥250 мкм, признаки вышележащей дегенерации фоторецепторов и отсутствие скрученного ПЭС или другие признаки разрыва ПЭС), неполная атрофия ПЭС и наружная атрофия сетчатки (iRORA; область гипертрансмиссии составляет <250 мкм в диаметре, зона ослабления или нарушения ПЭС составляет <250 мкм в диаметре с сохранением базальных ламинарных отложений или без них).

Для качественной оценки морфологических параметров были выбраны следующие показатели: наличие интравитреальной жидкости (ИРЖ), субретинальной жидкости (СРЖ), жидкости под ПЭС, характер ОПЭС.

Все пациенты получали интравитреальную терапию ингибитором ангиогенеза (афлиберцепт 2 мг, Эйлеа) в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Инъекции выполняли в условиях операционной, после местной эпibuльбарной анестезии 0,5% раствором проксиметакaina (Алкаин; Alcon, США) при помощи иглы 30 G в 3–4 мм от лимба. Успешность терапии оценивали как исходно, после трех «загрузочных» инъекций (ЗИ), так и во всех точках наблюдения по количественным (динамика МКОЗ, ЦТС, высоты и наибольшего линейного диаметра ОПЭС) и качественным показателям (наличие и высота отслойки нейроретинального эпителия сетчатки — ОНЭС; динамика резорбции ИРЖ и СРЖ) активности макулярной неоваску-

ляризации (МНВ). В дальнейшем пациентов разделили на две группы с различными схемами лечения: 89 (72,9%) пациентов — в режиме «лечим и продлеваем» (Treat & Extend, T&E), 33 пациента (27,04%) — в режиме «по потребности» (Pro Re Nata, PRN).

Для обработки полученных данных были использованы пакеты программ OfficeStd 2007 (Excel 2007) и Statistica 6.0. Показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD). В случае отсутствия нормального распределения данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [25-го; 75-го перцентилей]. Сравнение двух групп по количественному показателю, имеющему нормальное распределение, при условии равенства дисперсий выполнялось с помощью t -критерия Стьюдента. Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U -критерия Манна—Уитни. Статистические взаимосвязи изучали путем расчета коэффициентов корреляции Спирмена (r). Сила взаимосвязи определялась как очень слабая при значении r от 0 до 0,3, слабая — при r от 0,3 до 0,5, средняя — при r от 0,5 до 0,7, высокая — при r от 0,7 до 0,9 и очень высокая — при r от 0,9 до 1. Статистические гипотезы проверяли при критическом уровне значимости, равном 0,05, т.е. различие считалось статистически достоверным при уровне значимости меньше 0,05.

Данное исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией на основании подписанного пациентом информированного добровольного согласия, одобренного этическим комитетом организации.

Результаты

Исходные демографические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Среднее число визитов в 1-й год составило $13,3 \pm 1,2$, во 2-й год — $8,0 \pm 0,9$ и в 3-й год — $7,2 \pm 0,7$. Динамика

Таблица 1. Исходные демографические характеристики пациентов, n

Table 1. Baseline demographics of study patients, n

Показатель	Значение
Число пациентов/глаз	122/122
Мужчины/женщины	41/81
Длительность заболевания, годов, $M \pm SD$	$6,7 \pm 3,55$
Возраст, лет, $M \pm SD$	$73,4 \pm 6,6$
Число факичных/артифакичных глаз	77/45
Сопутствующие состояния, n :	
курение	11
сахарный диабет 2-го типа	13
хроническая болезнь почек	7

Таблица 2. Изменение МКОЗ на протяжении наблюдения

Table 2. Changes in BCVA in the course of the follow-up

Показатель	Исходно	После трех ЗИ	Год лечения		
			1-й	2-й	3-й
МКОЗ, $M \pm SD$	$0,24 \pm 0,21^*$	$0,33 \pm 0,26^*$	$0,36 \pm 0,27^*$	$0,36 \pm 0,27^{**}$	$0,35 \pm 0,27^{**}$
МКОЗ $>0,01-0,1$, n (%)	52 (42,62)	37 (30,32)	37 (30,32)	36 (29,5)	40 (32,78)
МКОЗ $0,2-0,4$, n (%)	53 (43,44)	36 (29,5)	39 (31,96)	38 (31,14)	39 (31,96)
МКОЗ $0,5-1,0$, n (%)	16 (13,11)	49 (40,16)	46 (37,7)	48 (39,34)	43 (35,24)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

среднего числа инъекций согласовывалась с динамикой количества визитов: в течение 1-го года среднее количество инъекций составило $7,39 \pm 1,28$ со снижением до $4,63 \pm 0,97$ и до $4,06 \pm 0,81$ в течение 2-го и 3-го года наблюдения соответственно.

Средняя исходная МКОЗ в общей группе пациентов составила $0,24 \pm 0,21$. При стратификации в зависимости от исходной МКОЗ подгруппы с остротой зрения $>0,01-0,1$ и $0,2-0,4$ были сопоставимыми по численности — соответственно 42,62 и 43,44%, подгруппа с МКОЗ $0,5-1,0$ была наименьшей — 13,11% (табл. 2).

После трех ЗИ наблюдалось повышение МКОЗ до среднего значения $0,33 \pm 0,26$ (на 0,09; 37,5%). К концу 1-го года терапии, после повышения на 0,03, показатель оставался стабильным, сохранив значение на протяжении 2-го года на уровне $0,36 \pm 0,27$ и составив к окончанию наблюдения $0,35 \pm 0,27$.

В 104 (85,4%) глазах среднее значение МКОЗ было выше исходных значений, в течение 3 лет отмечено снижение на 0,02 от исходного уровня только в подгруппе из 18 (14,75%) глаз, особенностью которой было наличие выраженных изменений, по данным структурной ОКТ. После 1-го года лечения в группе с наименьшей остротой зрения ($>0,01-0,1$) повышение МКОЗ составило 12,3%, в группе $0,2-0,4$ — 11,48%, а максимальный результат наблюдался в группе $0,5-1,0$, в которой показатель повысился на 24,59%.

К окончанию наблюдения доля глаз с МКОЗ $0,5-1,0$ увеличилась в 2,7 раза, и к концу 3-го года пациенты были равномерно распределены в трех подгруппах в соотношении ~ 1:1:1.

Следует отметить, что в группе пациентов с наиболее низкой МКОЗ ($>0,01-0,1$) большинство пациентов ($n=37$; 71,15%) получали терапию в режиме Т&Е и на фоне лечения у них наблюдалось сохранение и/или улучшение ОЗ по сравнению с исходным значением, в то время как у 8 (53,3%) из 15 пациентов, получавших терапию в режиме PRN, отмечено снижение МКОЗ к концу 1-го года наблюдения.

Динамика ЦТС характеризовалась снижением от исходного значения $314,89 \pm 88,07$ до $234,44 \pm 42,8$ мкм (на 25,5%) к окончанию наблюдения (табл. 3). Максимальный эффект (уменьшение на 82,44 мкм, или на 26,2%) отмечался после трех ЗИ. В последующем

Таблица 3. Изменение ЦТС на протяжении наблюдения

Table 3. Changes in CRT in the course of the follow-up

Срок наблюдения	ЦТС, мкм, $M (Me) \pm SD$
Исходно	$314,89 (301,0) \pm 88,07^{**}$
После трех ЗИ	$242,45 (239,23) \pm 53,03^*$
Окончание 1-го года	$232,43 (230,0) \pm 43,75^*$
Начало 2-го года	$243,57 (244,5) \pm 46,01^{**}$
Окончание 2-го года	$233,96 (230,0) \pm 42,29^{**}$
Начало 3-го года	$233,96 (230,0) \pm 42,29^*$
Окончание 3-го года	$234,44 (230,0) \pm 42,8^{**}$

Примечание. M — среднее, Me — медиана, SD — стандартное отклонение (здесь и в табл. 4): * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,005$.

ЦТС оставалась относительно стабильной с колебаниями не более чем в среднем на 11 мкм (между точками измерения), что потенциально влияет на достижение функциональных результатов [13].

В 54 глазах (44,3%) исходно диагностирована отслойка ПЭС, которая по морфологическим типам распределялась следующим образом:

- фиброваскулярная — 60 глаз (49,18%);
- серозная — 29 глаз (23,77%);
- геморрагическая — 6 глаз (4,91%);
- фиброцеллюлярная — 27 глаз (22,13%).

Уменьшение высоты ОПЭС наблюдалось уже после первых трех ЗИ и составило в среднем 57,18 мкм (27,53%), с полной редукцией жидкости под ПЭС в группе серозной ОПЭС и частичной — в остальных группах с наименьшей динамикой в группе фиброваскулярной ОПЭС (7,9 мкм, 18,9%). Наиболее выраженные изменения отмечены к концу первого года. Так, при анализе динамики высоты ОПЭС в фовеа изменение составило 29,58%: от средних исходных значений $207,92 \pm 166,23$ мкм до $146,41 \pm 110,49$ мкм, на высоте отека — 26,02%: от $248,63 \pm 167,45$ до $183,93 \pm 135,17$ мкм (табл. 4). При последующем наблюдении отмечалась стабилизация достигнутого результата с колебаниями в среднем не более 4,25 мкм (изменение ОПЭС в фовеа) и 9,25 мкм (изменение на высоте отека). Необходимо отметить потребность в большем количестве инъекций и необходимость большего количества фиксированных ежемесячных инъекций в первый год терапии, несмотря на наличие исходно более высоких функциональных показателей. Наряду с ЦТС и ОПЭС оценивались и другие анатомические параметры, являющиеся

Таблица 4. Изменение морфологических параметров на протяжении наблюдения
Table 4. Changes in morphological parameters in the course of the follow-up

Показатель	Исходно			После трех ЗИ			Окончание 1-го года			Начало 2-го года			Окончание 2-го года			Начало 3-го года			Окончание 3-го года		
	n	M (Me)±SD	%	n	M (Me)±SD	%	n	M (Me)±SD	%	n	M (Me)±SD	%	n	M (Me)±SD	%	n	M (Me)±SD	%	n	M (Me)±SD	%
ОНЭС в фовеа, мкм, среднее (медиана)±SD	73	122,97 (99,0)±106,9		39	99,29 (61,4)±142,24		34	99,29 (55,5)±142,24		39	62,62 (47,0)±48,76		0	n/a		0	n/a		0	n/a	
ОНЭС на высоте отека, мкм, среднее (медиана)±SD	78	175,36 (132,5)±199,74		78	72,62 (71,44)±67,23		20	83,35 (66,5)±58,77		46	74,87 (58,0)±51,69		0	n/a		0	n/a		0	n/a	
ОПЭС в фовеа, мкм, среднее (медиана)±SD	114	207,92 (165,5)±166,23		114	150,2 (123,36)±121,74		110	146,41 (107,0)±110,49		106	150,21 (106,5)±121,74		100	136,6 (92,5)±120,65		95	135,79 (93,0)±116,0		96	134,26 (91,0)±114,24	
ОПЭС на высоте отека, мкм, среднее (медиана)±SD	54	248,63 (213,0)±167,45		54	191,25 (148,0)±146,27		56	183,93 (138,5)±135,17		109	170,71 (127,0)±123,49		109	153,17 (109,0)±119,41		98	155,99 (109,5)±121,45		98	152,03 (106,0)±117,49	
ИРЖ, наличие, %	54	44,26		32	26,22		21	17,21		46	37,7		2	1,64		22	18,03		5	4,09	
Сохраненная ЕЗ, %	34	27,86		34	27,86		34	27,86		30	24,59		—	n/d		29	23,77		29	23,77	
Макулярная атрофия частичная, %	60	49,18		60	49,18		60	49,18		61	50,0		—	n/d		61	50,0		59	48,36	
Макулярная атрофия полная, %	28	24,59		28	24,59		28	24,59		31	25,4		—	n/d		32	27,04		34	27,86	

Примечание. n/a — неприменимо, n/d — нет данных.

маркерами активности экссудации: ИРЖ и СРЖ. Исходно ИРЖ определялась в 54 (44,26%) глазах с уменьшением частоты до 21 (17,21%) к концу 1-го года и до 5 (4,09%) к окончанию наблюдения, т. е. на протяжении лечения наблюдалось уменьшение доли глаз с ИРЖ в 10 раз. При этом следует отметить, что остаточная ИРЖ к концу периода наблюдения не являлась показателем активности МНВ, а носила дегенеративный характер. Исходно наличие СРЖ в фовеа было диагностировано у 73 (59,8%) пациентов (высота ОНЭС — $122,97 \pm 106,9$ мкм). После третьей ЗИ полная резорбция СРЖ была достигнута у 39 (58%) пациентов и разрешилась в 100% глаз к концу периода наблюдения.

МНВ была представлена двумя типами: МНВ 1-го типа регистрировалась в 80 (65,57%) глазах, МНВ 2-го типа — в 42 (34,42%) глазах. Средняя исходная МКОЗ при МНВ 1-го и 2-го типа составила соответственно $0,26 \pm 0,19$ и $0,13 \pm 0,14$. Обращает на себя внимание и требует дальнейшего детального анализа тот факт, что при сопоставимом числе инъекций (4,075 в группе МНВ 1-го типа и 4,02 — при МНВ 2-го типа) динамика повышения зрительных функций в этих группах резко различалась. Так, после трех ЗИ показатель МКОЗ при МНВ 1-го типа увеличился на 0,11 (42%) и составил 0,37, а в группе МНВ 2-го типа динамика практически отсутствовала. При этом финальная МКОЗ при МНВ 2-го типа также характеризовалась значимым улучшением до 0,39 (+0,13; 50%) к концу наблюдения, в отличие от МНВ 1-го типа, где дальнейшая динамика была менее выраженной и составила 0,06 (23%). Полученные результаты логично могут быть объяснены более выраженными структурными изменениями (ОНЭС, площадь МНВ) при МНВ 2-го типа и более медленной динамикой их редукции.

МА исходно зарегистрирована в 88 глазах (72,1%), из них в 60 (49,18%) определялась частичная МА, в 28 (24,59%) — полная, что может служить объяснением недостаточно высоких функциональных результатов несмотря на адекватный контроль за активностью заболевания в процессе лечения. На протяжении всего периода наблюдения доля глаз с частичной МА оставалась стабильной (от 48,36 до 50,0%), тогда как доля глаз с полной МА увеличилась на 3,27%.

Результаты корреляционного анализа взаимосвязи между функциональными и морфологическими параметрами в разные временные сроки наблюдения представлены в табл. 5, где выделены показатели коэффициента Спирмена, характеризующие статистически значимые взаимосвязи. Таких взаимосвязей всего было выявлено 40, из них высокие и очень высокие корреляции (с коэффициентом корреляции 0,7 и выше) характеризовали 17 пар, т. е. почти половину взаимосвязей между функциональными и анатомическими показателями в разных временных точках наблюдения. При этом внутри каждой

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи (коэффициент корреляции) между функциональными и морфологическими параметрами в разные временные сроки наблюдения

Table 5. Correlations (correlation coefficient) between functional and morphological parameters at various follow-up timepoints

Показатель	Исходная МКОЗ	МКОЗ после трех ЗИ	МКОЗ, 1-й год	Исходная ЦТС	ЦТС после трех ЗИ	ЦТС, 1-й год	МКОЗ, начало 2-го года	ЦТС, начало 2-го года	ЦТС, 2-й год	МКОЗ, начало 3-го года	ЦТС, 3-й год
Исходная МКОЗ	1,00	0,86	0,82	-0,88	-0,64	-0,68	0,79	-0,24	-0,16	0,78	-0,58
МКОЗ после трех ЗИ	0,86	1,00	0,94	-0,71	-0,90	-0,72	0,92	-0,65	-0,80	0,92	-0,21
МКОЗ, 1-й год	0,82	0,94	1,00	-0,24	-0,67	-0,66	0,97	-0,23	-0,23	0,97	-0,18
Исходная ЦТС	-0,88	-0,71	-0,24	1,00	0,51	0,46	-0,57	0,57	0,51	-0,25	0,51
ЦТС после трех ЗИ	-0,64	-0,90	-0,67	0,51	1,00	0,87	-0,74	0,82	0,84	-0,04	0,68
ЦТС, 1-й год	-0,68	-0,92	-0,66	0,46	0,87	1,00	-0,83	0,82	0,69	-0,04	0,68
МКОЗ, начало 2-го года	0,79	0,92	0,97	-0,25	-0,04	-0,03	1,00	-0,23	-0,18	0,99	-0,19
ЦТС, начало 2-го года	-0,24	-0,65	-0,23	0,57	0,74	0,83	-0,23	1,00	0,84	-0,24	0,83
ЦТС, 2-й год	-0,16	-0,80	-0,23	0,51	0,84	0,69	-0,18	0,84	1,00	-0,19	1,00
МКОЗ, начало 3-го года	0,78	0,92	0,97	-0,25	-0,04	-0,04	0,99	-0,24	-0,19	1,00	-0,20
ЦТС, 3-й год	-0,58	-0,21	-0,18	0,51	0,68	0,68	-0,19	0,83	1,00	-0,20	1,00

Примечание. 1-й год = окончание 1-го года, 2-й год = окончание 2-го года, 3-й год = окончание 3-го года, начало 2-го года = первый визит 2-го года, начало 3-го года = первый визит 3-го года. Жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) корреляционные взаимосвязи.

группы показателей (МКОЗ и ЦТС) наблюдались прямые корреляции, а зависимость между МКОЗ и ЦТС представлена обратными корреляциями. Наиболее потенциально клинически значимыми определены следующие взаимосвязи:

А. Между переменными, описывающими МКОЗ в разных точках наблюдения:

- исходная МКОЗ и МКОЗ после трех ЗИ ($r = 0,86$),
- исходная МКОЗ и МКОЗ к концу 1-го года ($r = 0,82$),
- исходная МКОЗ и МКОЗ в начале 2-го года ($r = 0,79$),
- исходная МКОЗ и МКОЗ в начале 3-го года ($r = 0,78$),
- МКОЗ после трех ЗИ и МКОЗ к концу 1-го года ($r = 0,94$),
- МКОЗ после трех ЗИ и МКОЗ в начале 2-го ($r = 0,92$) и 3-го года ($r = 0,92$),
- МКОЗ в конце 1-го года и МКОЗ в начале 2-го ($r = 0,97$) и 3-го года ($r = 0,97$),
- МКОЗ в начале 2-го года и МКОЗ в начале 3-го года ($r = 0,99$).

Б. Между переменными, описывающими ЦТС в разных точках наблюдения:

- ЦТС после трех ЗИ и ЦТС в конце 1-го года ($r = 0,87$),
- ЦТС после трех ЗИ и ЦТС в начале 2-го года ($r = 0,82$),
- ЦТС после трех ЗИ и ЦТС в конце 2-го года ($r = 0,84$),
- ЦТС в начале 2-го года и финальная ЦТС (в конце 3-го года) ($r = 0,83$).

В. Между переменными, описывающими МКОЗ и ЦТС:

- исходная МКОЗ и исходная ЦТС ($r = -0,88$),
- МКОЗ после трех ЗИ и исходная ЦТС ($r = -0,71$),

— МКОЗ после трех ЗИ и ЦТС в конце 2-го года ($r = -0,80$).

Таким образом, обращает на себя внимание то, что исходная МКОЗ является значимым предиктором функционального ответа после ЗИ, значение которого максимально выражено коррелирует с результатами МКОЗ в конце 1-го года, а также на протяжении всего последующего периода наблюдения, что формирует важность изучения как исходных значений, так и динамики МКОЗ после трех ЗИ как значимых прогностических показателей. Эта гипотеза усиливается наличием высоких обратных корреляций между МКОЗ после трех ЗИ и исходной ЦТС, а также ЦТС к концу 2-го года наблюдения. Потенциальное значение временной точки после «загрузочной» фазы подтверждают и результаты взаимосвязей анатомических параметров — так, не было выявлено высоких корреляций параметра «исходная ЦТС» (максимальное значение 0,57), а параметр «ЦТС после трех ЗИ» коррелировал с рядом показателей ЦТС на протяжении первых двух лет наблюдения.

Кроме того, при анализе взаимосвязей изученного спектра параметров наиболее значимые корреляции (с $r \geq 0,7$ и $p < 0,05$), потенциально клинически взаимосвязанные с МКОЗ, регистрировались с наличием ИРЖ, состоянием эллипсоидной зоны (EZ) в фовеа и площадью МА.

Анализ взаимосвязей между функциональными и морфологическими параметрами является предметом отдельной публикации. Важно отметить: коэффициент корреляции $r \geq 0,9$ со статистической значимостью $p < 0,05$ (что соответствует «очень высокой» силе взаимосвязи) описывает только две корреляции: между состоянием EZ в фовеа в конце 2-го года и в начале 3-го года ($r = 0,98$) и финальной МКОЗ и состоянием EZ в фовеа в конце наблюдения ($r = 0,90$). Таким образом, полученные

результаты подчеркивают потенциальное значение состояния EZ.

Важное практическое значение имеет изучение взаимосвязей, включающих количество инъекций, что потенциально может иметь прогностическую ценность. Так, количество инъекций в течение 2-го года терапии было значимо (и статистически, и клинически) ассоциировано как с исходной МКОЗ ($r=0,74$; $p=0,0001$), так и с МКОЗ после «загрузочной» фазы ($r=0,68$; $p<0,0001$), а количество инъекций на 3-м году — с ОПЭС (на высоте) в конце 1-го года ($r=-0,88$; $p=0,0379$). Среди других статистически значимых взаимосвязей наблюдались корреляции количества инъекций с площадью полной МА ($r=-0,32$); также были положительно взаимосвязаны друг с другом значения числа инъекций в течение 1-го и 2-го года ($r=0,3$).

Обсуждение

Полученные нами результаты свидетельствуют о возможности сохранения достигнутого в течение первого года улучшения зрения на протяжении 2-го и 3-го года терапии при уменьшении числа мониторинговых визитов и инъекций с наиболее выраженным численным снижением от 1-го ко 2-му году, когда по сравнению с 1-м годом число визитов было меньше в среднем на пять, инъекций — в среднем на три. Тенденция к уменьшению количества инъекций на протяжении первых лет наблюдения была описана ранее и согласуется, например, с результатами, полученными F.F. Kung и соавт. [14]. Исследователи использовали модифицированный протокол T&E, и среднее количество инъекций в 1, 2 и 3-й годы составило соответственно $6,3\pm2,9$; $5,3\pm3,6$ и $5,6\pm3,5$.

Аналогичной длительностью (3 года) характеризовалось опубликованное наблюдение 1430 пациентов с нВМД, включенных в государственную терапевтическую программу в Польше, где пациенты получали терапию в соответствии со схемами, рекомендованными официальными инструкциями по применению препаратов. При выделении подгруппы «наивных» пациентов (804 глаза; 73% пациентов получали афлиберцепт), можно проследить сходную закономерность динамики МКОЗ с максимумом улучшения на 2,49 буквы в конце 1-го года терапии и менее значимыми результатами (+1,13 буквы и +0,15 буквы по сравнению с предыдущим годом), которые соответствуют стабилизации ОЗ. Аналогично, динамика ЦТС была сходной: она изменялась от 343,50 [280,75; 420,75] мкм (исходно) до 261,00 [219,00; 323,00] мкм, 268,50 [222,00; 327,00] мкм и 271,00 [220,00; 333,00] мкм к 1, 2 и 3-му году соответственно. Медиана количества инъекций была также сопоставимой с нашими результатами (7, 4 и 4 в 1, 2 и 3-й годы соответственно) [15].

В ретроспективном исследовании 40 глаз 30 пациентов R. Sacconi и соавт. [16] с 3-летними исходами по ОЗ в мультивариантной модели были ассоциированы исходная МКОЗ, ЦТС, а также наличие СРЖ. В нашем исследовании были выявлены множественные обратные статистически значимые корреляции МКОЗ и ЦТС в разные временные точки наблюдения. При этом наличие корреляций между ЦТС и функциональными результатами анти-VEGF терапии является противоречивым. Например, в одном исследовании с участием 1105 пациентов возраст, большая площадь МНВ и большая толщина сетчатки в фовеа отрицательно коррелировали с исходами по ОЗ во всех группах терапии [17], в то время как по данным других авторов ЦТС не коррелировала с функциональными результатами, но являлась ранним чувствительным предиктором снижения ОЗ [18]. В нашем исследовании косвенно подтверждаются обе точки зрения: корреляция МКОЗ и ЦТС на старте терапии характеризовалась высокой силой статистически значимой взаимосвязью; с другой стороны, исходная ЦТС отрицательно коррелировала с МКОЗ после «загрузочной» фазы.

МКОЗ после «загрузочной» фазы может быть потенциально значимым прогностическим параметром, что согласуется с ранними результатами, описанными, в частности, при применении ранибизумаба [19], когда подчеркивалось значение улучшения ОЗ на старте терапии как прогностического фактора долгосрочных исходов.

В ряде исследований показано, что целостность эллипсоидной зоны и протяженность зоны МА являются ОКТ-параметрами, выраженно коррелирующими с функциональными результатами. По данным X. Zhang и соавторов, нарушение целостности EZ регистрировалось в 55–65% глаз с ВМД и ОЗ на финальном визите была тесно взаимосвязана с целостностью EZ. Целостность EZ является важным прогностическим маркером повышения функциональных показателей [20]. В нашем исследовании нарушение целостности EZ в разной степени было выявлено в 72,14% случаев, и клиническое значение данного параметра подтверждено «очень высокой» силой взаимосвязи с финальной ОЗ.

Заключение

Таким образом, результаты анти-VEGF-терапии в реальной клинической практике на протяжении трехлетнего периода свидетельствуют о возможности сохранения максимальных достигнутых морфофункциональных результатов в течение 1-го года с уменьшением потребности в визитах и инъекциях при индивидуализированном подходе с использованием протокола T&E в большинстве случаев. Значимой временной точкой для оценки функциональных исходов может являться период после трех ЗИ. Мониторинг активности нВМД, индивидуальный подход

выбора интервала между инъекциями, соблюдение выбранного режима терапии определяют возможность достижения максимального повышения функциональных показателей, наиболее клинически значимо ассоциированных с динамикой таких биомаркеров, как ЦТС, площадь МА, целостность EZ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.Ф., И.Н.

Сбор и обработка материала: И.Н.

Статистическая обработка данных: А.Ф., И.Н.

Написание текста: А.Ф., И.Н., А.Д., М.В.

Редактирование: А.Ф., И.Н., А.Д., М.В., О.Г., О.К., Н.К., Е.Д.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ №21-15-00047.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2606-2617. <https://doi.org/10.1056/NEJMr0801537>
- Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, Fahrbach K, Probst C, Sledge J. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116-126. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.008>
- Ng EW, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol*. 2005;40:352e368. [https://doi.org/10.1016/S0008-4182\(05\)80078-X](https://doi.org/10.1016/S0008-4182(05)80078-X)
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.053>
- Будзинская М.В., Плюхова А.А., Алхарики Л. Современные тенденции анти-VEGF-терапии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(3-2):46-50. Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Alkharki L. Modern trends in anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii/Vestnik Oftalmologii*. 2023;139(3-2):46-50. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313903246>
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.10.018>
- Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twenty-four-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2181-2192. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.009>
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fine SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-1761. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.045>
- Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K; SEVEN-UP Study Group. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-2299. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.03.046>
- Gerding H. Long-term Results of Intravitreal Anti-VEGF Injections in Wet AMD: A Meta-Analysis. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2016;233(4):471-474. English. <https://doi.org/10.1055/s-0041-111835>
- Adrean SD, Chaili S, Ramkumar H, Pirouz A, Grant S. Consistent Long-Term Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Managed by 50 or More Anti-VEGF Injections Using a Treat-Extend-Stop Protocol. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1047-1053. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.01.012>
- Berg K, Roald AB, Navaratnam J, Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(8):796-802. <https://doi.org/10.1111/aos.13522>
- Будзинская М.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А., Горкавенко Ф.В. Новые критерии эффективности анти-VEGF-терапии при экссудативной форме возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(4):58-66. Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Afanasyeva MA, Gorkavenko FV. New criteria of effectiveness of anti-VEGF therapy in exudative age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii/Vestnik Oftalmologii*. 2022;138(4):58-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213804158>
- Kung FF, Starr MR, Bui YT, Mejia CA, Bakri SJ. Long-Term Follow-up of Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(11):1047-1053. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.05.005>
- Figurska M, Rekas M. Three-Year Outcomes of Wet Age-Related Macular Degeneration Treatment in Polish Therapeutic Programs. *Medicina (Kaunas)*. 2021;58(1):42. <https://doi.org/10.3390/medicina58010042>
- Sacconi R, Forte P, Tombolini B, Grosso D, Fantaguzzi F, Pina A, Querques L, Bandello F, Querques G. OCT Predictors of 3-Year Visual Outcome for Type 3 Macular Neovascularization. *Ophthalmol Retina*. 2022;6(7):586-594. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2022.02.010>
- Ying GS, Huang J, Maguire MG, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Daniel E, Klein M, Pieramici D, Wells J, Martin DF; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Baseline predictors for one-year visual outcomes with ranibizumab or bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):122-129. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.07.042>
- Gerding H, Loukopoulou V, Riese J, Hefner L, Timmermann M. Results of flexible ranibizumab treatment in age-related macular degeneration and search for parameters with impact on outcome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(5):653-662. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1636-6>
- Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, Harding S, Johnston RL, Kelly SP, Lotery A, Mahmood S, Menon G, Sivaprasad S, Talks J, Tufail A, Yang Y. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015;29(6):721-731. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.48>
- Zhang X, Lai TTY. Baseline Predictors of Visual Acuity Outcome in Patients with Wet Age-Related Macular Degeneration. *Biomed Res Int*. 2018;2018:9640131. <https://doi.org/10.1155/2018/9640131>

Поступила 02.07.2023

Received 02.07.2023

Принята к печати 07.08.2023

Accepted 07.08.2023




КУСАРАН-РМ

Глазные осложнения интенсивной фототерапии (клиническое наблюдение)

© А.А. КАЗАК, А.Н. КУЛИКОВ, Д.С. МАЛЬЦЕВ

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Пациентке 24 лет с жалобами на светобоязнь, изменение формы зрачка, покраснение и сухость левого глаза, появившиеся после проведения широкополосной интенсивной фототерапии (intense pulsed light therapy, IPL) по поводу подкожного кровоизлияния левой скуловой области, было выполнено стандартное офтальмологическое исследование, а также оптическая когерентная томография (ОКТ) и ОКТ-ангиография (ОКТ-А) переднего сегмента глаза. Максимальная скорректированная острота зрения обоих глаз составляла 1,0. В условиях медикаментозного миозина у пациентки определялись дискория и парез дилатора зрачка левого глаза (диаметр зрачка 4,2 и 6,6 мм на левом и правом глазу соответственно). Были обнаружены цитоз во влаге передней камеры по данным ОКТ переднего сегмента и увеличение васкуляризации радужки по данным ОКТ-А. Пациентке были назначены инстилляциии тропикамида 1,0% 2 раза в день и дексаметазона 1,0% 4 раза в день в левый глаз на 14 сут. На сроке до 3 мес восстановление функции дилатора зрачка достигнуто не было. Данный случай демонстрирует потенциальные глазные осложнения IPL, включая ожог радужной оболочки с иритом и стойким нарушением функции дилатора зрачка.

Ключевые слова: широкополосная импульсная терапия, дискория, анисокория, ирит, оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография-ангиография.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казак А.А. — e-mail: ali-kazak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6855-2384>

Куликов А.Н. — e-mail: alexey.kulikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

Мальцев Д.С. — e-mail: glaz.med@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>

Автор, ответственный за переписку: Мальцев Дмитрий Сергеевич — e-mail: glaz.med@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Казак А.А., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Глазные осложнения интенсивной фототерапии (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):54–59. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905154>

Ocular complications in intense pulsed light therapy (case study)

© А.А. KAZAK, А.Н. KULIKOV, D.S. MALTSEV

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

A 24-year-old female patient with photophobia, discoria, redness and dryness in her right eye after intense pulsed light (IPL) therapy applied for posttraumatic subcutaneous hemorrhage received a comprehensive ophthalmic examination including optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography of the anterior eye segment. Her best corrected visual acuity was 20/20 in both eyes. Medically induced mydriasis revealed discoria with paresis of pupil dilatator in the left eye (pupil size 4.2 mm and 6.6 mm in the right and left eye, respectively). Anterior segment OCT showed anterior chamber cytolysis and increased iris vascularity. The patient was prescribed topical 1.0% tropicamide 2 times per day and 1.0% dexamethasone 4 times per day for two weeks. Examination performed after 3 months showed no restoration of pupil dilatator function in the left eye. The case demonstrates potential ocular complications of IPL therapy, which may include iris burn with iritis and persistent pupil dilatator dysfunction.

Keywords: intense pulsed light therapy, discoria, anisocoria, iritis, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kazak A.A. — e-mail: ali-kazak@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6855-2384>

Kulikov A.N. — e-mail: alexey.kulikov@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

Maltsev D.S. — e-mail: glaz.med@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6598-3982>

Corresponding author: Maltsev D.S. — e-mail: glaz.med@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kazak AA, Kulikov AN, Maltsev DS. Ocular complications in intense pulsed light therapy (case study). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):54–59. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905154>

Широкополосная импульсная терапия (intense pulsed light therapy, IPL) — технология, широко применяемая в дерматологии и косметологии для выполнения процедур в эстетических и лечебных целях (например, фотоомоложение, удаление волос, изменение пигментации кожи, подавление сосудистых мальформаций), а также для облегчения симптомов тяжелого течения акне. IPL не является лазерной процедурой, а выполняется посредством генерации мощной вспышки некогерентного полихроматического светового излучения с длиной волны в диапазоне от 500 до 1200 нм, направляемого на поверхность кожи через сапфировый или кварцевый блок, одновременно предназначенный для охлаждения кожи [1]. Использование IPL в дерматологии основано на принципе селективного фототермолиза: поглощении хромофорами ткани (гемоглобин, вода и меланин) излучения определенной длины волны. При выполнении процедуры возможна регулировка диапазона длин волны светового пучка через отсекающие фильтры или наконечники, которые позволяют производить облучение более селективно. Такая спектральная регулировка используется для адаптации процедуры к типу кожи и целевому хромофору. В отличие от лазерных установок, где генерируется луч строго определенной длины волны, при IPL световой луч охватывает широкий оптический диапазон, вследствие чего селективность снижается, и это может привести к непреднамеренному поглощению энергии эпидермальным меланином и развитию ожога.

К известным осложнениям IPL относят боль во время процедуры, отек, эритему, гипо- или гиперпигментацию в обработанной зоне, а также образование рубца [2]. Хотя процедура считается безопасной, ее применение в области лица и глаз может привести к поражению органа зрения. Более того, в последнее время появился интерес к IPL как к методу лечения дисфункции мейбомиевых желез и вызываемого ей синдрома сухого глаза [3, 4] и халязионов [5], что также может быть связано с ростом рисков непреднамеренного поражения органа зрения. Таким образом, информирование офтальмологов о потенциальных рисках данной процедуры выглядит актуальным. В связи с этим целью нашей работы было сообщить о случае ожога радужки при проведении IPL с необратимым повреждением дилатора зрачка.

Клинический случай

В клинику офтальмологии им. проф. В.В. Волкова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова обратилась женщина 24 лет с жалобами на светобоязнь, изменение формы зрачка, покраснение и сухость левого глаза. Согласно анамнезу, 6 дней назад произошла травма (удар дверью в скуловую область слева), после которой появилось подкожное кро-

воизлияние на нижнем веке левого глаза и в скуловой области слева. За 2 дня до обращения пациентке в частной косметологической клинике выполнили IPL для уменьшения размера и выраженности подкожного кровоизлияния с фильтром, пропускающим излучение в диапазоне от 615 нм, без использования каких-либо средств для защиты органа зрения. Вышеуказанные жалобы появились сразу после процедуры и сохранялись до момента обращения. Пациентке за 6 лет до обращения была выполнена лазерная коррекция зрения по методике LASIK по поводу близорукости 8,0 дптр. При осмотре максимальная скорректированная острота зрения обоих глаз составляла 1,0. При осмотре в условиях комнатного освещения наблюдалась незначительная анизокория за счет меньшего диаметра зрачка на левом глазу (диаметр зрачка 2,7 и 3,4 мм на левом и правом глазу соответственно). В скотопических условиях анизокория также проявлялась за счет левого глаза (диаметр зрачка 3,4 и 5,0 мм на левом и правом глазу соответственно), который, по субъективным ощущениям пациентки, видел лучше (рис. 1). При углубленном опросе пациентка отметила, что в условиях плохой освещенности появляется разница в качестве зрения двух глаз за счет несколько лучшего зрения левого глаза. После медикаментозного мидриаза зрачков на левом глазу вытянулся в сторону верхневнутреннего квадранта (диаметр зрачка 4,2 и 6,6 мм на левом и правом глазу соответственно, см. рис. 1).

Пациентке была выполнена оптическая когерентная томография (ОКТ) переднего сегмента глаза (RTVue-XR Avanti; Optovue, США), где определялся цитоз передней камеры (рис. 2; при биомикроскопии цитоз не был обнаружен).

ОКТ-ангиография (ОКТ-А; RTVue-XR Avanti; Optovue, США) переднего сегмента показала повышенную перфузию радужки левого глаза по сравнению с интактным глазом (рис. 3).

После постановки предварительного диагноза ирита как осложнения IPL пациентке были назначены инстилляции тропикамида 1,0% 2 раза в день и дексаметазона 1,0% 4 раза в день в левый глаз. На контрольном осмотре через 2 нед по результатам ОКТ переднего отрезка цитоз в передней камере не определялся, по данным ОКТ-А перфузия радужки была симметрична на двух глазах. Однако на фоне мидриаза по-прежнему определялась анизокория. На контрольном осмотре через 3 мес улучшения статуса анизокории обнаружено не было. При биомикроскопии определялись трансллюминационные дефекты радужной оболочки из-за частичной атрофии пигментного листка (рис. 4).

Обсуждение

IPL считается более безопасным методом в сравнении с лазерной терапией, в связи с чем она на-

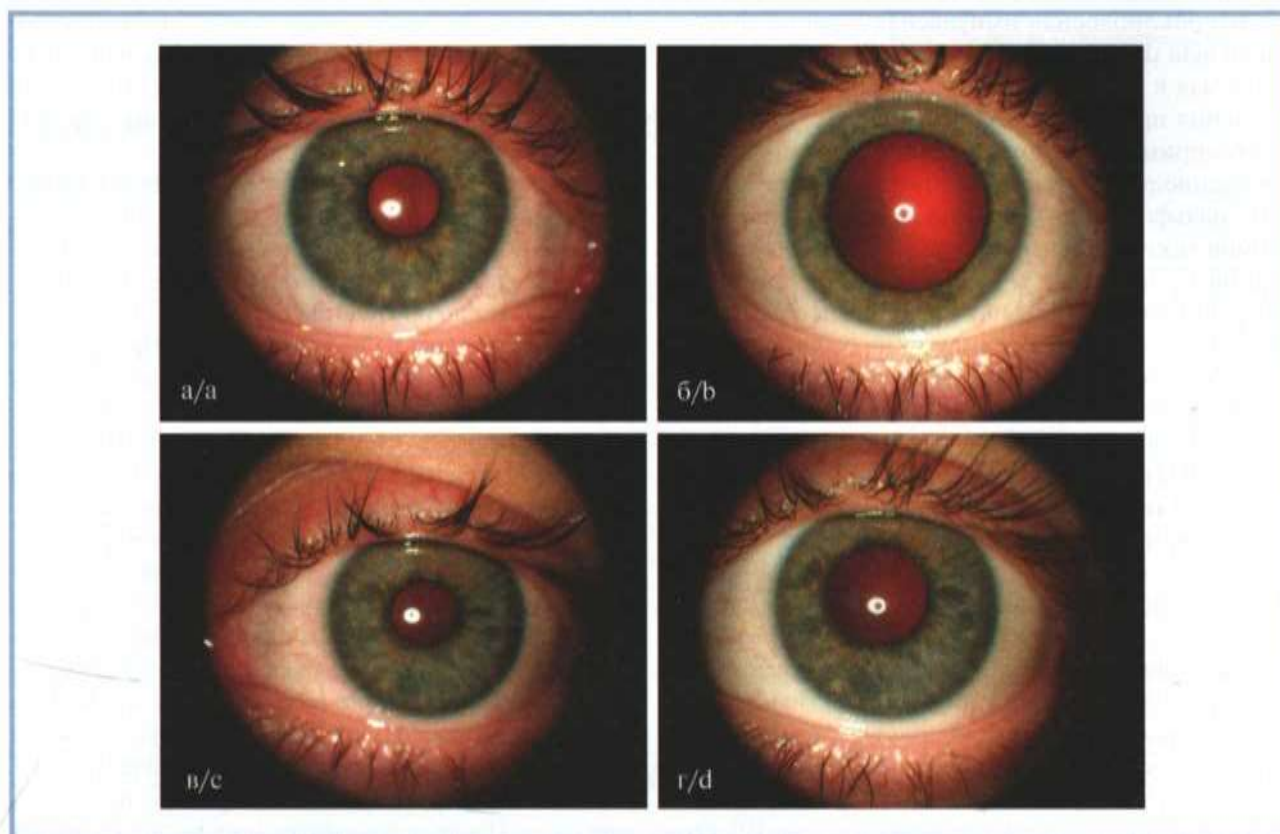


Рис. 1. Фотографии переднего сегмента обоих глаз у пациентки после фотоповреждения широкополосной импульсной терапией на момент обращения.

а — здоровый глаз в фотопических условиях; б — здоровый глаз в условиях медикаментозного мидриаза; в — глаз с фотоповреждением в фотопических условиях, отмечаются незначительное смещение и сужение зрачка; г — глаз с фотоповреждением в условиях медикаментозного мидриаза, отмечаются выраженная асимметрия диаметра зрачка по сравнению со здоровым глазом и смещение зрачка в верхневнутреннем направлении.

Fig. 1. Photographs of the anterior segment of both eyes after receiving photodamage during intense pulsed light therapy, taken on the initial visit.

а — healthy eye in photopic conditions; б — healthy eye with induced mydriasis; в — photodamaged eye in photopic conditions, the pupil is slightly displaced and constricted; г — photodamaged eye with induced mydriasis, its pupil differs significantly in diameter compared to the healthy eye and is displaced towards the superior-nasal direction.

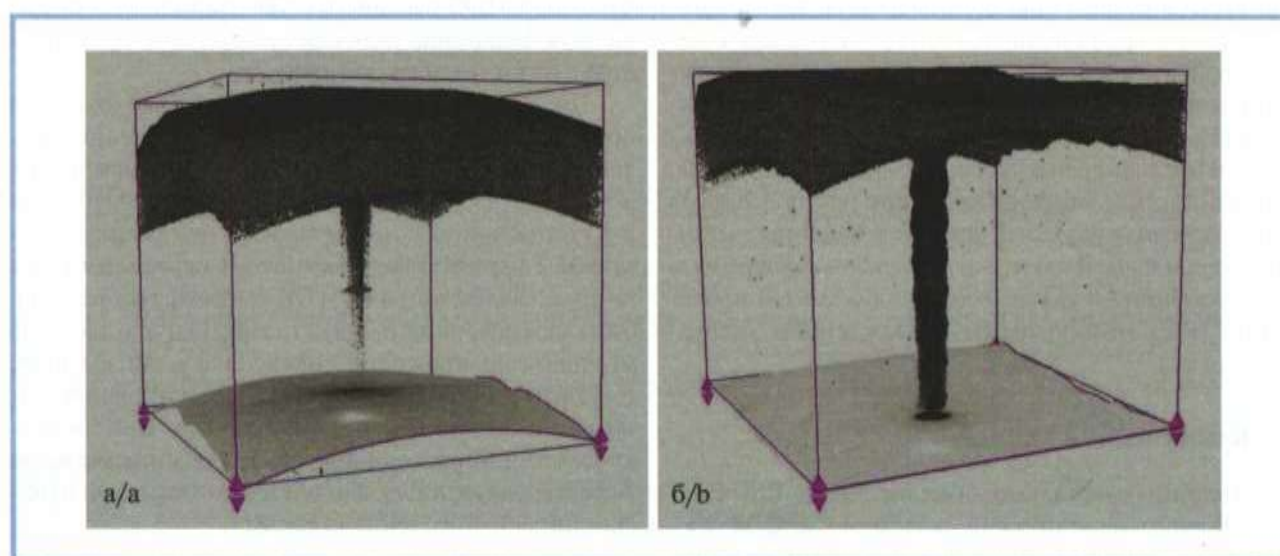


Рис. 2. Результат ОКТ-исследования передней камеры здорового глаза (а) и глаза с фотоповреждением (б) на момент обращения. Определяются множественные гиперрефлективные плавающие включения во влаге передней камеры.

Fig. 2. OCT imaging of the anterior chamber of the healthy eye (a) and photodamaged eye (b) on the initial visit.

Multiple hyperreflective floating inclusions can be identified in the aqueous humor of the anterior chamber.

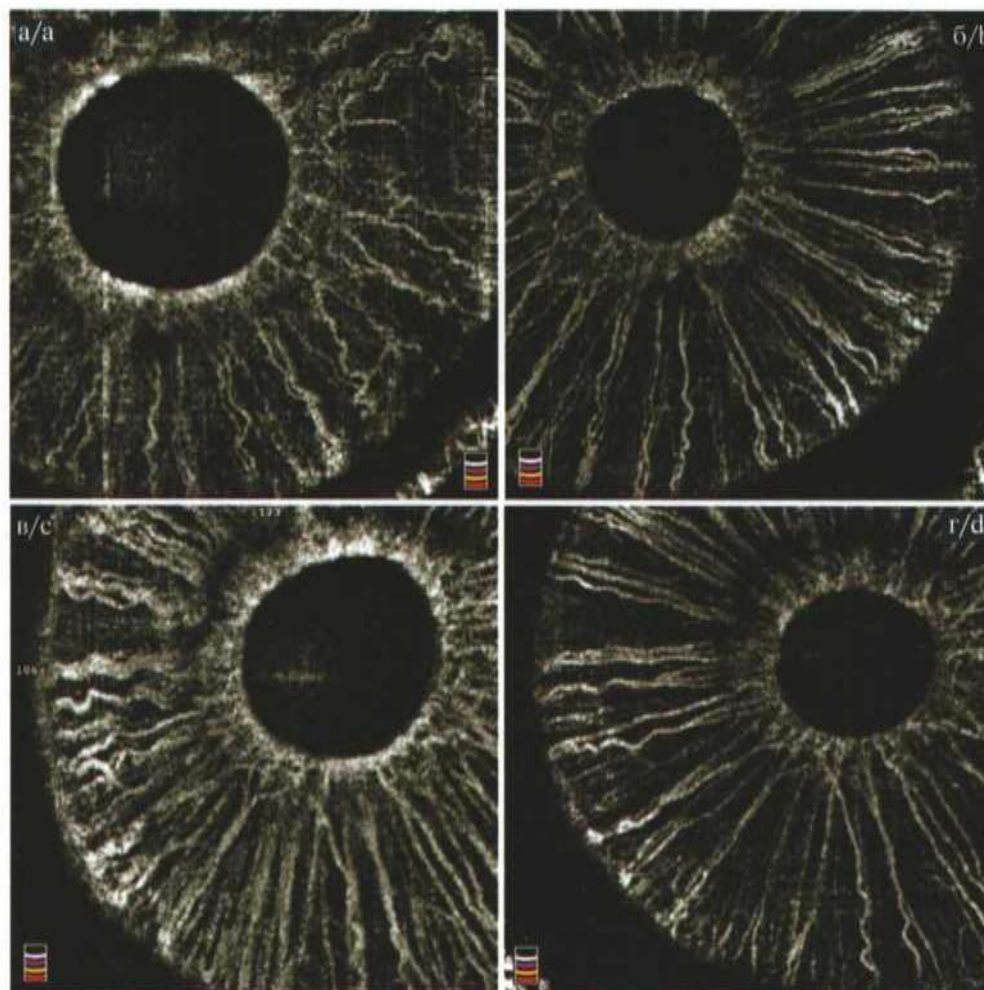


Рис. 3. Результаты ОКТ-А-исследования радужной оболочки глаз пациентки после фотоповреждения.

а — здоровый глаз на момент обращения; б — здоровый глаз через 2 нед после обращения; в — глаз с фотоповреждением на момент обращения, определяются существенное увеличение числа визуализируемых сосудов и асимметрия васкуляризации по сравнению с парным глазом; г — глаз с фотоповреждением через 2 нед после обращения, определяется симметрия васкуляризации обоих глаз.

Fig. 3. OCT-A imaging of the patient's iris after suffering photodamage.

а — healthy eye on the initial visit; б — healthy eye two weeks after the initial visit; в — photodamaged eye on the initial visit, the number of identifiable vessels is significantly increased, vascularization is asymmetric between the photodamaged and paired eyes; д — photodamaged eye two weeks after the initial visit, vascularization is symmetric between the eyes.

бирает популярность среди дерматологов и косметологов и относится к первой линии терапии при лечении телеангиоэктазий и проведении фотоомолаживающих процедур [6]. В нашем случае IPL была применена по поводу подкожного кровоизлияния, что не является обычным показанием к ее применению, однако успешное применение IPL по поводу подкожных кровоизлияний было описано ранее [7]. Тем не менее, учитывая механизм действия IPL, в такой ситуации можно было ожидать положительного эффекта данной процедуры. Однако особенностью IPL является присутствие в рабочем спектре длинноволнового излучения. Поскольку длинноволновое излучение обладает высокой проникающей способностью, применение IPL в области

нижнего века привело к ожогу радужной оболочки и ириту, так как пигментированная ткань радужки поглощает световое излучение более интенсивно, чем кожа. В нашем случае было использовано излучение с длиной волны более 615 нм, что объясняет поражение радужки. Локальность воздействия нашла отражение в закономерности изменения формы зрачка: поскольку IPL проводилась в области наружного края нижнего века, наиболее сильно пострадал нижнелатеральный квадрант радужки, что проявилось потерей функции дилатора в этой зоне и смещением зрачка при мидриазе в верхне-внутреннем направлении.

При изучении данных литературы нами было обнаружено несколько сообщений о глазных осложне-

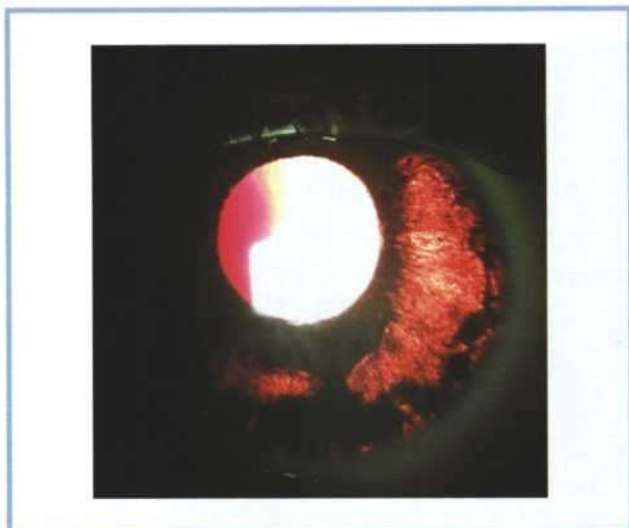


Рис. 4. Результат биомикроскопии переднего сегмента глаза с фотоповреждением через 3 мес после обращения.

Определяются обширные трансиллюминационные дефекты радужной оболочки.

Fig. 4. Biomicroscopy image of the anterior segment of the photodamaged eye three months after the initial visit.

Extensive transillumination defects can be seen in the iris.

ниях IPL, которые сопровождалось иритом или передним увеитом [8—11]. В одном случае применения IPL по поводу телеангиоэктазии в области лица было отмечено, что на 10-й неделе произошло выздоровление пациента с полным исчезновением всех симптомов и признаков воспаления [12]. Хотя в этом наблюдении повреждения радужки IPL описываются обратимые изменения, в нашем случае повреждения дилатора закономерно были необратимыми и отмечались в течение всего срока наблюдения (до 3 мес). Вероятно, различия в длительности воздействия и использованных диапазонах длин волн могут объяснить большую тяжесть поражения в нашем случае. Интересно, что ослабление функции зрачка у данной пациентки привело к улучшению зрения левого глаза в скотопических условиях. Жалобы на ухудшение качества зрения в ночное время ожидаемы при коррекции близорукости высокой степени по методике LASIK, а узкий зрачок отсекает aberrации, связанные с узкой оптической зоной, формируемой при коррекции близорукости высокой степени в целях сохранения ткани роговицы. Поскольку у пациентки был проведен LASIK обоих глаз по поводу близорукости высокой степени, можно предполагать, что сообщенная пациенткой разница в качестве зрения в скотопических условиях объясняется именно перманентно узким зрачком.

Основным проявлением поражения в остром периоде в нашем случае был ирит. И хотя биомикроскопически проявления ирита были неза-

метны, однако ОКТ и ОКТ-А переднего сегмента позволили выявить признаки воспаления и проводить их мониторинг. Таким образом, данный случай демонстрирует большой диагностический потенциал ОКТ и ОКТ-А в сложных случаях [13, 14], хотя ни выявление признаков ирита по данным ОКТ-А, ни обнаружение цитоза при ОКТ переднего сегмента не являются стандартными диагностическими процедурами.

Потенциальными осложнениями ожога радужки и ирита в условиях пареза дилатора могут стать синехии, и в связи с этим, даже несмотря на вероятность стойкого нарушения функции дилатора зрачка, профилактика формирования синехий и скорейшее купирование воспаления выглядят оправданными. В нашем случае мы не наблюдали формирования синехий на фоне применения мидриатика и противовоспалительной терапии, и такую комбинацию можно рассматривать как адекватный метод лечения повреждения радужки после IPL.

Поражение радужки при IPL может иметь косметические и функциональные последствия, поэтому необходимо помнить о мерах защиты при проведении IPL — защитных очках или повязке. Наш случай демонстрирует, что несоблюдение этих мер безопасности может иметь последствия для здоровья пациента. Кроме того, необходимо следить за контактом между датчиком и кожей во избежание рассеивания лучей, а также за тем, чтобы взгляд пациента был направлен в противоположную от осветителя сторону, так как излучение ближнего инфракрасного диапазона способно проникать через веки.

Заключение

Данный случай демонстрирует потенциальные глазные осложнения IPL в случае, когда процедура проводится в области лица и включает применение излучения длинноволнового спектра. В число потенциальных осложнений входит ожог радужной оболочки с иритом и нарушением функции дилатора зрачка. Хотя степень выраженности проявлений ирита может быть низкой, применение ОКТ и ОКТ-А позволяет получить дополнительную информацию об этом осложнении, в том числе с целью оценки динамики заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д.М., А.А.К.
Сбор и обработка материала: Д.М., А.А.К.
Написание текста: Д.М., А.А.К., А.Н.К.
Редактирование: Д.М., А.Н.К.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goldberg DJ. Current trends in intense pulsed light. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2012;5(6):45-53.
- Fodor L, Bota O, eds. Complications after IPL Treatment. Cham: Springer; 2020.
- Suwal A, Hao JL, Zhou DD, Liu XF, Suwal R, Lu CW. Use of Intense Pulsed Light to Mitigate Meibomian Gland Dysfunction for Dry Eye Disease. *Int J Med Sci*. 2020;17(10):1385-1392. <https://doi.org/10.7150/ijms.44288>
- Murtaza F, Toameh D, Al-Habib S, Maini R, Chiu HH, Tam ES, Somani S. Safety and Efficacy of BroadBand Intense Pulsed Light Therapy for Dry Eye Disease with Meibomian Gland Dysfunction. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:3983-3991. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S331289>
- Zhang-Nunes S, Guo S, Lee D, Chang J, Nguyen A. Safety and efficacy of an augmented intense pulse light protocol for dry eye syndrome and blepharitis. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2020;39(3):178-184. <https://doi.org/10.1089/photob.2020.4913>
- DiBernardo BE, Pozner JN. Intense Pulsed Light Therapy for Skin Rejuvenation. *Clin Plast Surg*. 2016;43(3):535-540. <https://doi.org/10.1016/j.cps.2016.03.008>
- Verner I, Prag Naveh H, Bertossi D. Treatment of injection-induced ecchymoses with light/laser-assisted technology. *Dermatol Ther*. 2019;32(3):e12861. <https://doi.org/10.1111/dth.12861>
- Javey G, Schwartz SG, Albini TA. Ocular complication of intense pulsed light therapy; iris photoablation. *Dermatol Surg*. 2010;36:1466-1468. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01661.x>
- Lee WW, Murdock J, Albini TA, O'Brien TP, Levine ML. Ocular damage secondary to intense pulse light therapy to the face. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*. 2011;27:263-265. <https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e31820c6e23>
- Jewsbury H, Morgan F. Uveitis and iris photoablation secondary to intense pulsed light therapy. *Can J Ophthalmol*. 2012;47(4):e13-14. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2012.01.019>
- Pang AL, Wells K. Bilateral anterior uveitis after intense pulsed light therapy for pigmented eyelid lesions. *Dermatol Surg*. 2008;34:1276-1279. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2008.34274.x>
- Crabb M, Chan WO, Taranath D, Hailgol SC. Intense pulsed light therapy (IPL) induced iritis following treatment for a medial canthal capillary malformation. *Australas J Dermatol*. 2014;55(4):289-291. <https://doi.org/10.1111/ajd.12137>
- Sharma S, Lowder CY, Vasanji A, Baynes K, Kaiser PK, Srivastava SK. Automated Analysis of Anterior Chamber Inflammation by Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1464-1470. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.02.032>
- Pichi F, Sarraf D, Arepalli S, Lowder CY, Cunningham ET Jr, Neri P, Albini TA, Gupta V, Baynes K, Srivastava SK. The application of optical coherence tomography angiography in uveitis and inflammatory eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2017;59:178-201. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.04.005>

Поступила 25.04.2022

Received 25.04.2022

Принята к печати 12.12.2022

Accepted 12.12.2022

Аденокарцинома из беспигментного эпителия цилиарного тела (клинические наблюдения)

© И.Е. ПАНОВА¹, Е.В. САМКОВИЧ¹, С.Л. ВОРОБЬЕВ², Ю.М. ПЕТРОСЯН^{1,3}, А.А. ТАЛАЛАЕВА²

¹Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²ООО «Национальный центр клинической морфологической диагностики», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Представлены два клинических случая аденокарциномы беспигментного эпителия цилиарного тела, которая относится к очень редким злокачественным опухолям органа зрения и имеет ряд отличительных особенностей. Для верификации этой опухоли и оценки степени ее агрессивности с точки зрения прогноза течения заболевания необходимо проведение хирургического лечения с последующим патоморфологическим и иммуногистохимическим исследованием. В статье рассмотрены эпидемиологические аспекты, морфологические особенности, клинические проявления такого патологического состояния, а также возможные варианты лечения и особенности диспансерного наблюдения за данной группой пациентов.

Ключевые слова: аденокарцинома цилиарного тела, опухоли цилиарного тела, морфологическая диагностика, офтальмоонкология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Панова И.Е. — e-mail: eyeren@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7443-4555>

Самкович Е.В. — e-mail: e.samkovich@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Воробьев С.Л. — e-mail: slvorob@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Петросян Ю.М. — e-mail: petrosyan.yurij@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4081-0078>

Талалаева А.А. — e-mail: eternalvaflya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9861-8196>

Автор, ответственный за переписку: Самкович Елена Владиславовна — e-mail: e.samkovich@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Панова И.Е., Самкович Е.В., Воробьев С.Л., Петросян Ю.М., Талалаева А.А. Аденокарцинома из беспигментного эпителия цилиарного тела (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):60–67.

<https://doi.org/10.17116/oftalma202313905160>

Adenocarcinoma of nonpigmented ciliary body epithelium (clinical cases)

© I.E. PANOVA¹, E.V. SAMKOVICH¹, S.L. VOROBYEV², YU.M. PETROSYAN^{1,3}, A.A. TALALAEVA²

¹Saint Petersburg branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", St. Petersburg, Russia;

²National Center for Clinical Morphological Diagnostics, Saint Petersburg, Russia;

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The article presents two clinical cases of adenocarcinoma of nonpigmented epithelium of the ciliary body, which is a very rare malignant tumor of the organ of vision with distinctive features. Surgical treatment is necessary to verify this tumor and assess the degree of its aggressiveness in terms of the prognosis of the disease, with subsequent pathomorphological and immunohistochemical studies. The article also discusses the epidemiological aspects, morphological features, clinical manifestations of this pathological condition, as well as possible treatment options and features of follow-up monitoring of this group of patients.

Keywords: adenocarcinoma of the ciliary body, tumors of the ciliary body, morphological diagnosis, ophthalmic oncology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Panova I.E. — e-mail: eyeren@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7443-4555>

Samkovich E.V. — e-mail: e.samkovich@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5573-5712>

Vorobyev S.L. — e-mail: slvorob@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7817-9069>

Petrosyan Yu.M. — e-mail: petrosyan.yurij@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4081-0078>

Talalaeva A.A. — e-mail: eternalvaflya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-9861-8196>

Corresponding author: Samkovich E.V. — e-mail: e.samkovich@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Panova IE, Samkovich EV, Vorobyev SL, Petrosyan YuM, Talalaeva AA. Adenocarcinoma of nonpigmented ciliary body epithelium (clinical cases). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):60–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905160>

Опухоли сосудистой оболочки глаза составляют более 70% всех внутриглазных новообразований [1, 2]. В подавляющем большинстве случаев опухоли локализируются в хориоиде [1, 2], однако эпителий радужки и цилиарного тела также подвержен неопластической трансформации [3].

По данным Г.Г. Зиангировой и В.Г. Лихванцевой (2003), все опухоли цилиарного тела по гистологической принадлежности подразделяются на две большие группы: эпителиомы, гистогенетически связанные с пигментным и беспигментным эпителием, и опухоли, исходящие из меланоцитов увеального тракта [4].

Согласно классификации L. Zimmerman (1983), опухоли этой локализации делятся на две группы: врожденные и приобретенные. Наиболее часто встречающейся врожденной опухолью ресничного тела является медуллоэпителиома (диктиома), которую иногда расценивают как порок развития. Группа немеланоцитарных приобретенных опухолей включает в себя аденоматозную и псевдоаденоматозную гиперплазию, аденому и аденокарциному, лейомиому, шванному, глиомею цилиарного тела, обычно встречающиеся у взрослых [5].

Аденокарцинома цилиарного тела (АЦТ) — это опухоль, возникающая из пигментного или беспигментного эпителия ресничного тела, развитие которой отличается инвазивным ростом, низкой клеточной дифференцировкой и риском формирования отдаленных метастазов [5–7]. По данным академика РАН А.Ф. Бровкиной (2002), АЦТ представляет собой крайне редко встречающийся злокачественный вариант аденомы, локализующийся у корня радужки и отличающийся агрессивным и инвазивным ростом [1].

Опухоли цилиарного тела, особенно аденокарцинома, относятся к числу наиболее редких внутриглазных новообразований [1, 3, 5–11]. Точная частота встречаемости АЦТ неизвестна ввиду малочисленности публикаций в мировой литературе, представленных, как правило, единичными клиническими наблюдениями. По некоторым данным, заболеваемость в Соединенных Штатах Америки составляет один новый случай в год [3, 5], в России же описаны лишь единичные случаи [1]. У женщин и мужчин данная опухоль выявляется одинаково часто [5, 7]. Большинство пациентов находятся в возрасте от 30 до 70 лет, а у детей эта опухоль практически не встречается [3, 5, 7].

Возникновение АЦТ происходит спонтанно, без каких-либо семейных, генетических и экологических предпосылок, однако в ряде публикаций в качестве провоцирующих ее развитие факторов описываются травмы и воспалительные процессы (особенно туберкулезной этиологии) в анамнезе [8, 12].

Долгое время опухоль не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями и становится случайной находкой во время офтальмологического

обследования. При прогрессировании новообразования могут развиваться катаракта, подвывих хрусталика, отслойка сетчатки, передний увеит, отслойка ресничного тела, гемофтальм, ухудшение зрения вплоть до полной его потери и повышение уровня внутриглазного давления (ВГД), что может сопровождаться болевым синдромом [8, 13].

Диагностика АЦТ представляет собой сложную задачу в связи с труднодоступностью к осмотру локализацией опухоли и необходимостью применения дополнительных инструментальных методов обследования [3, 14]. Биомикроскопия и гониоскопия позволяют визуализировать опухоль, оценить локальную распространенность процесса, в частности рост опухоли в угол передней камеры. При осмотре обращают на себя внимание ее серый, желтоватый или розовый цвет, неровная поверхность. При проведении ультразвукового исследования (УЗИ) представляется возможным оценить контуры, форму, структуру и размеры опухоли, которая, как правило, отличается гомогенной структурой и четкими контурами [15]. Дифференциально-диагностический ряд в таких клинических ситуациях достаточно разнообразен и включает в себя беспигментную меланому цилиарного тела, вторичное метастатическое поражение, аденому ресничного тела, медуллоэпителиому, лейомиому, эпителиальную кисту [3, 5, 10, 12, 16]. Однако окончательный диагноз возможен только после проведения хирургического лечения с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием [3, 10, 15, 17].

Лечение такого патологического состояния хирургическое. При локальной опухоли показана ее эксцизия в едином блоке с окружающими здоровыми тканями, в то время как распространенная АЦТ требует проведения энуклеации глазного яблока [1, 5]. Дискуссионным является вопрос о целесообразности проведения лучевой терапии; так, в работе Н. Terasaki и соавт. (2001) после проведения иридоциклосклерэктомии вторичная брахитерапия не проводилась ввиду низкой степени злокачественности опухоли, установленной при морфологическом исследовании операционного материала. Период наблюдения составил 5 лет, данных, свидетельствующих о рецидиве и развитии метастатического процесса, не получено [18].

На сегодняшний день в мировой литературе представлены единичные публикации по настоящей тематике, в которых описано не более 50 клинических случаев этой патологии [3, 5, 6–9, 11–17, 19]. Этот факт подтверждает, что аденокарцинома беспигментного эпителия цилиарного тела — крайне редкая опухоль, имеющая отличительные клинические характеристики.

В рамках рассмотрения данного вопроса приводим два клинических наблюдения аденокарциномы беспигментного эпителия цилиарного тела.

Клинический случай 1

Пациент И. 73 лет направлен на консультацию к офтальмоонкологу с подозрением на новообразование цилиарного тела правого глаза.

Объективно: максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) правого глаза — 0,35, ВГД — 18,0 мм рт.ст.

При осмотре: передний отдел глаза не изменен, за хрусталиком определяется новообразование светло-серого цвета, плотно прилегающее к его зад-

ней капсуле и проминирующее в стекловидное тело, с единичными сосудами на поверхности (рис. 1).

Пациенту было проведено комплексное УЗИ с применением режима цветового доплеровского картирования (ЦДК), в ходе которого в проекции цилиарного тела на 10:00—11:30 часах, прилекая к задней капсуле хрусталика, визуализировалось гиперэхогенное аваскулярное образование округлой формы, размером 4,3×4,2×4,5 мм, без признаков распространения за пределы глазного яблока (рис. 2).

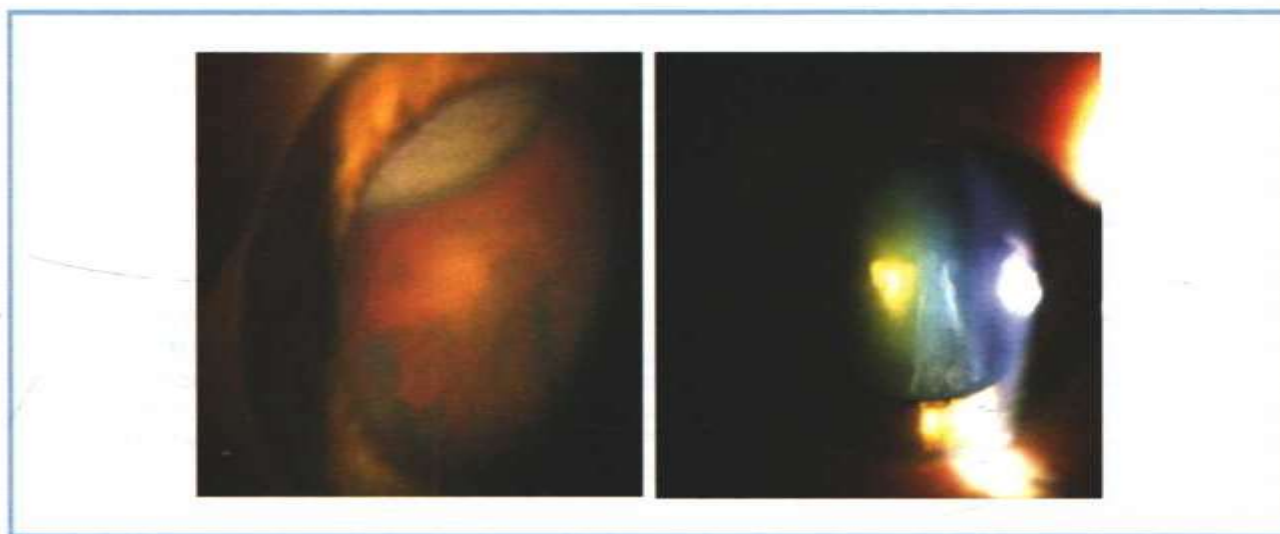


Рис. 1. Биомикроскопическая картина правого глаза пациента И.

Визуализируется новообразование цилиарной зоны, прилегающее к задней капсуле хрусталика.

Fig. 1. Biomicroscopy of the right eye of Patient I.

Neoplasm of the ciliary zone can be seen adjacent to the posterior lens capsule.

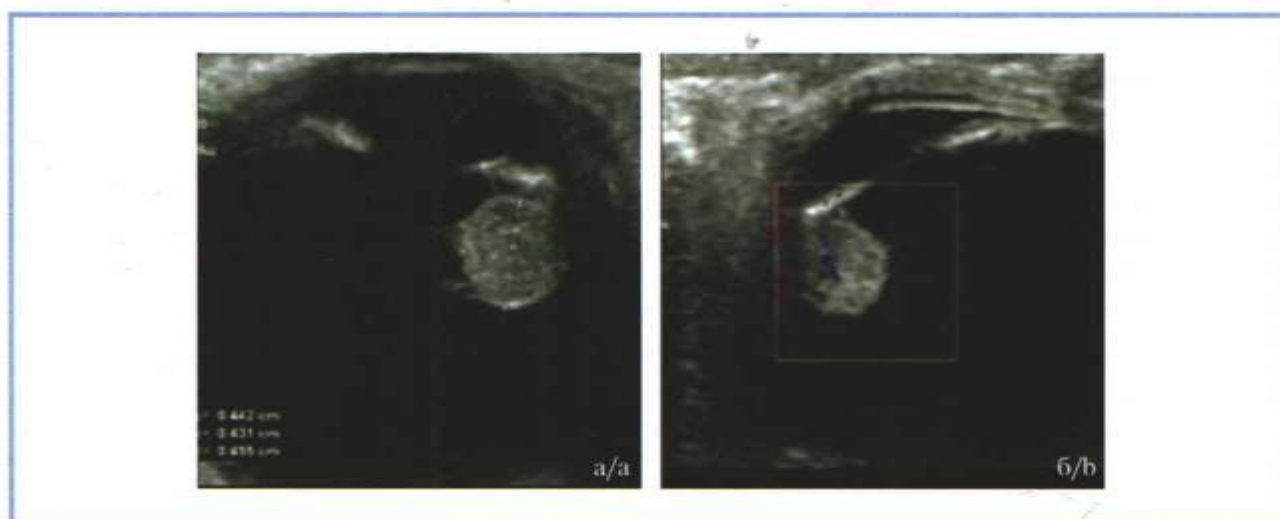


Рис. 2. Комплексное УЗИ правого глаза пациента И. с применением режима ЦДК.

а — по данным серошкального сканирования в цилиарной зоне определяется проминирующее образование; б — отсутствие внутриопухолевых сосудов в режиме ЦДК.

Fig. 2. Complex ultrasonography of the right eye of patient I. using color Doppler mapping mode.

а — a protruding formation in the ciliary body can be identified in the greyscale scanning mode; б — no intra-tumor vessels can be seen in the color Doppler mapping mode.

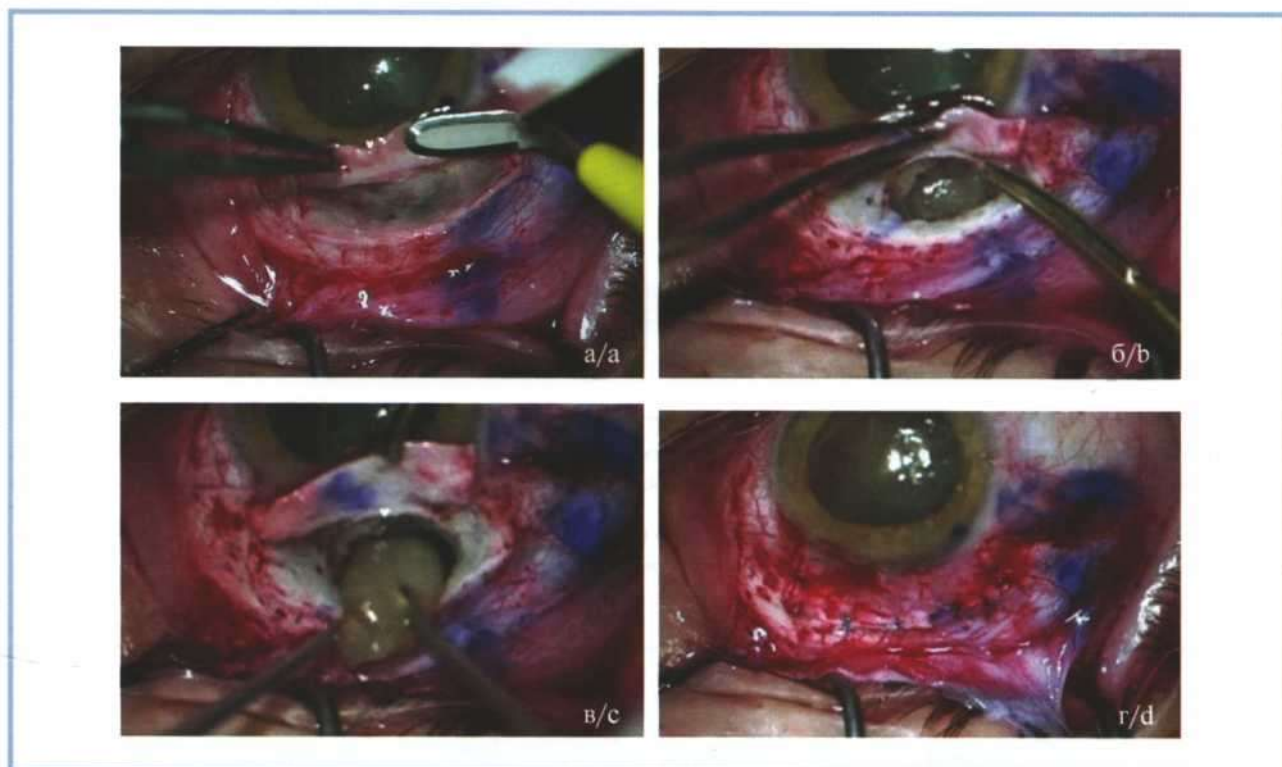


Рис. 3. Этапы операции: иридоциклохориосклерэктомия с удалением новообразования цилиарного тела (пациент И.).

а — маркировка предполагаемых границ новообразования, отсепаровка склеры; б — доступ к опухоли; в — захват новообразования и его удаление; г — послойное ушивание раны.

Fig. 3. Surgical stages — iridocyclochoriosclerectomy with removal of the ciliary body neoplasm (patient I.).

а — marking of the supposed boundaries of the neoplasm, separation of the sclera; б — access to the tumor; в — capture of the neoplasm and its removal; д — layered wound suturing.

Учитывая клинко-инструментальные данные, было принято решение о хирургическом лечении в объеме иридоциклохориосклерэктомии с удалением новообразования цилиарного тела под наркозом. В ходе операции, после выполнения трансллюминации и маркировки предполагаемых границ образования, при выделении блока «склера—опухоль» последняя отделилась от склеры. Микроскопически опухоль представляла собой желатиноподобную плотноватую массу, исходящую из эпителия цилиарного тела, ее удаление выполнено единым блоком. Операционная рана ушита послойно (рис. 3).

Макропрепарат: образование желтовато-сероватого цвета с фрагментами эпителия цилиарного тела студенистой консистенции размером 4×6 мм (рис. 4).

Гистологическое исследование операционного материала выполнено на парафиновых срезах с использованием окраски гематоксилином и эозином, PAS-реакции. При исследовании в материале цилиарного тела выявлена опухоль без четких границ, солидно-трабекулярного строения из относительно мономорфных светлых клеток с округлыми ядрами и крупными «выступающими» ядрышками, низкой митотической активностью и очаговым некрозом;



Рис. 4. Макроскопическая картина опухоли (пациент И.).

Fig. 4. Macroscopic view of the tumor (patient I.).

неравномерный экстрацеллюлярный стромальный миксоидный компонент сопровождался умеренной, преимущественно плазмочитарной инфильтрацией. При использовании PAS-реакции в материале визуализировалась позитивная зернистость цитоплазмы опухолевых клеток (рис. 5).

Результаты морфологического исследования дополнены иммуногистохимическими реакциями

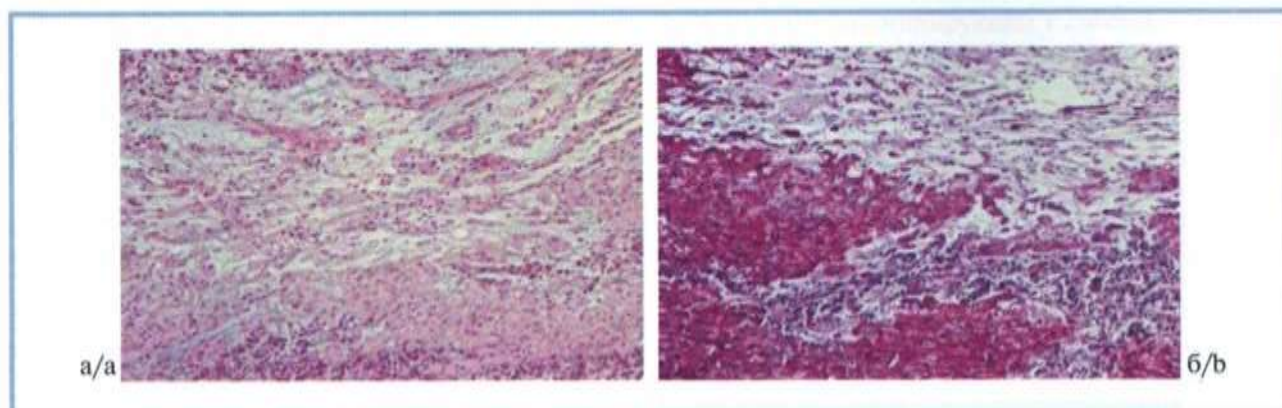


Рис. 5. Результат гистологического исследования операционного материала — опухоль цилиарного тела пациента И.

а — миксоидная строма опухоли, ув. 200, окраска гематоксилином и эозином; б — позитивная зернистость цитоплазмы опухолевых клеток, PAS-реакция, ув.200.

Fig. 5. Histological examination of the surgical material — tumor of the ciliary body in patient I.

а — myxoid stroma of the tumor, magn. $\times 200$, hematoxylin-eosin staining; б — positive granularity of the cytoplasm of tumor cells, PAS-reaction, magn. $\times 200$.

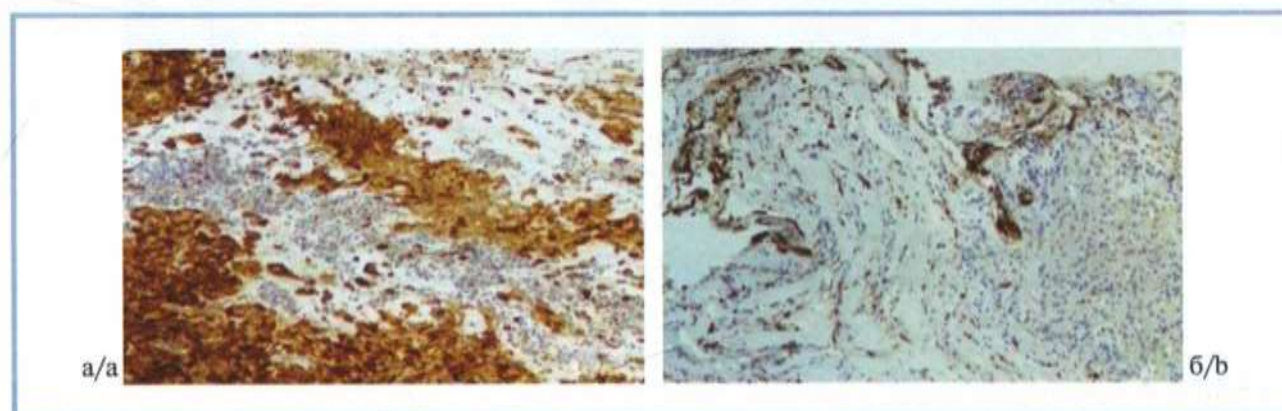


Рис. 6. Результаты иммуногистохимического исследования (пациент И.).

а — диффузная экспрессия PanCK AE1/AE3; б — фокусная экспрессия неопухолевых пигментных клеток MelanA.

Fig. 6. Results of immunohistochemical study (patient I.).

а — diffuse expression of PanCK AE1/AE3; б — focal expression of non-tumor pigment cells MelanA.

на парафиновых срезах. Опухолевые клетки интенсивно экспрессировали PanCK AE1/AE3 и S100-protein, единичные опухолевые клетки и пигментированные клетки здоровых тканей демонстрировали фокусную экспрессию MelanA (рис. 6). Полученные данные позволили установить, что гистологическая картина и иммунофенотип опухоли характерны для АЦТ, low grade.

Пациент в настоящее время находится под диспансерным наблюдением у офтальмоонколога на протяжении 1,5 года, признаков продолженного роста и рецидива опухоли нет (рис. 7). МКОЗ правого глаза составляет 0,85, ВГД — в пределах нормальных значений.

Клинический случай 2

Пациент С. 56 лет обратился к офтальмологу по месту жительства с жалобами на боль и сни-

жение зрения правого глаза в течение последних 2 мес, после чего с диагнозом «передний увеит, подозрение на новообразование цилиарного тела» был направлен на консультацию к офтальмоонкологу.

Объективно: МКОЗ правого глаза — 0,5, ВГД — 25,0 мм рт.ст.

При осмотре: смешанная инъекция глазного яблока, единичные задние синехии по краю зрачка. В верхненаружном секторе передней камеры на 13—14 часах визуализируется проминирующее образование желтовато-белого цвета. Начальные помутнения в корковых отделах хрусталика. Оптические среды прозрачны. На глазном дне — без видимой патологии (рис. 8).

Пациенту было выполнено УЗИ с ЦДК, по данным которого в области цилиарного тела на 13:00—14:30 часах определялось прилегающее к хрусталику гиперэхогенное образование овальной формы

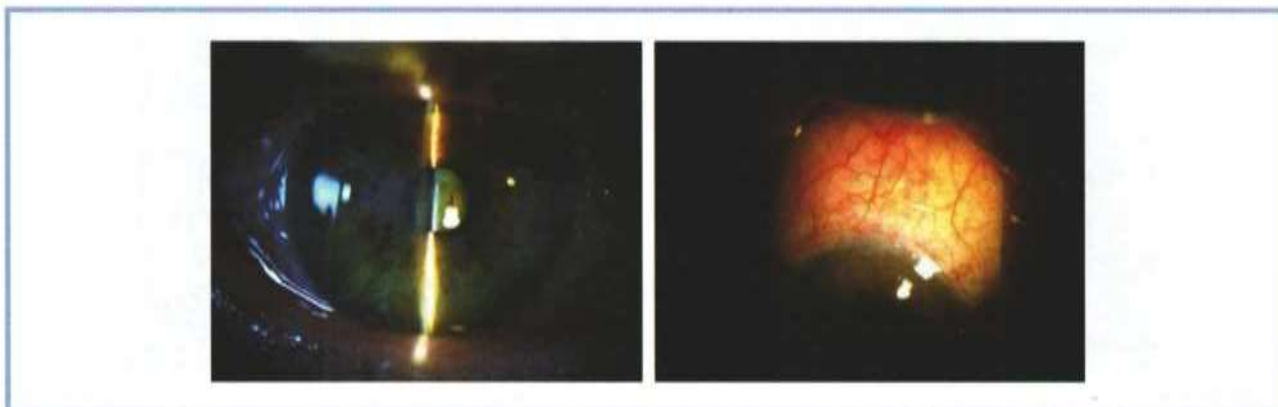


Рис. 7. Состояние переднего отдела глаза и зоны хирургического вмешательства спустя 12 мес после операции (пациент И.).

Fig. 7. Condition of the anterior segment of the eye and the surgical site 12 months after surgery (patient I.).

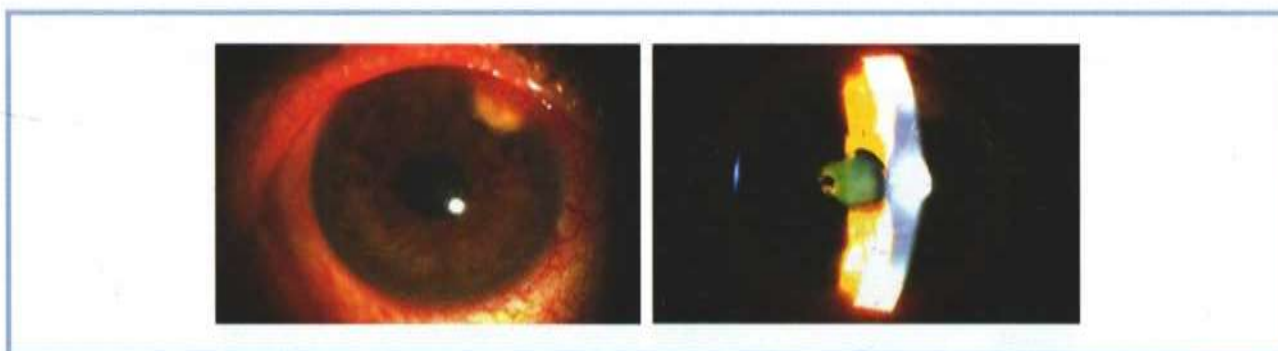


Рис. 8. Биомикроскопическая картина правого глаза пациента С.

Визуализируется новообразование, проминирующее в переднюю камеру глаза.

Fig. 8. Biomicroscopy of the right eye of patient S.

A neoplasm can be seen penetrating into the anterior chamber of the eye.

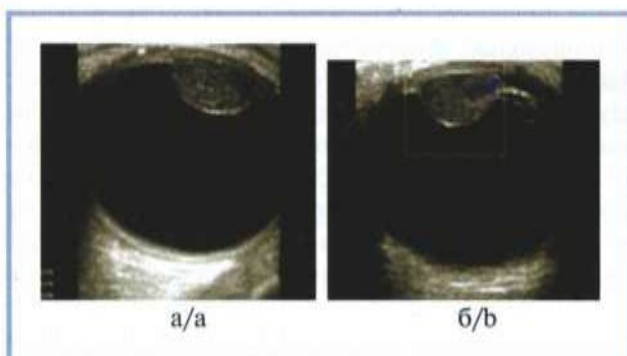


Рис. 9. Результат комплексного УЗИ правого глаза пациента С. с применением режима ЦДК.

а — проминирующее образование цилиарного тела; б — единичные сосуды в режиме ЦДК.

Fig. 9. Complex ultrasonography of the right eye of patient S. using color Doppler mapping mode.

а — a protruding formation in the ciliary body; б — singular vessels can be identified in the color doppler mapping mode.

размером 8,7×5,5×7,3 мм с минимальными признаками васкуляризации, без распространения за пределы глазного яблока (рис. 9).



Рис. 10. Проведение биопсии новообразования цилиарного тела пациента С.

Fig. 10. Biopsy of the ciliary body neoplasm in patient S.

С целью дифференциальной диагностики гранулемы радужки и опухоли цилиарного тела с прорастанием в переднюю камеру глаза пациенту проведена биопсия новообразования с использованием цангового пинцета через парацентез (рис. 10)

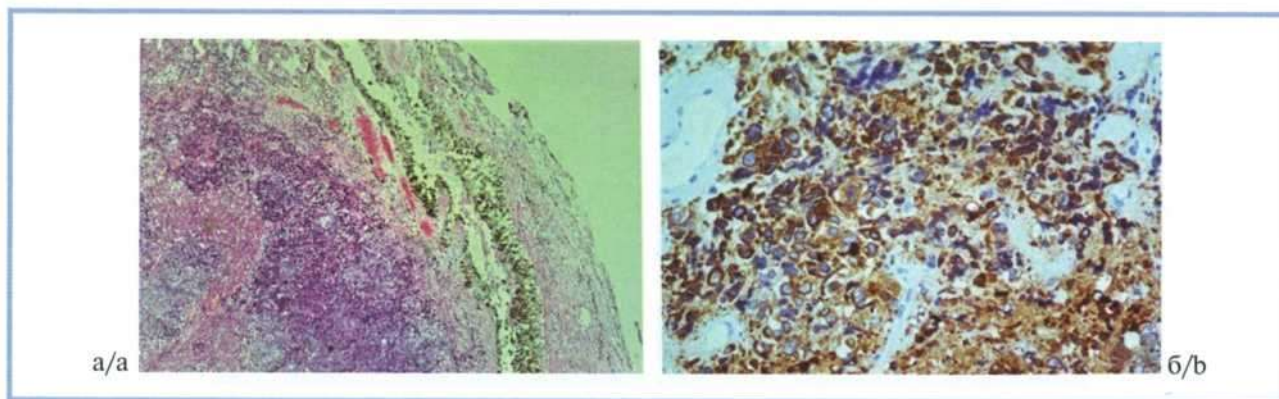


Рис. 11. Результат гистологического и иммуногистохимического исследования опухоли пациента С.

а — солидно-альвеолярное строение, инфильтративный тип роста, ув. 100; б — диффузная экспрессия PanCK AE1/AE3, ув. 200.

Fig. 11. Results of histological and immunohistochemical studies of the tumor in patient S.

а — solid-alveolar structure, infiltrative type of growth, magn. $\times 100$; б — diffuse expression of PanCK AE1/AE3, magn. $\times 200$.



Рис. 12. Результат динамического наблюдения пациента С. через 1,5 года после лечения.

Fig. 12. Results of follow-up observation of patient S. 1.5 years after treatment.

с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием, в ходе чего в материале были определены комплексы низкодифференцированной опухоли солидно-альвеолярного строения с очаговым содержанием пигмента; опухолевые клетки интенсивно экспрессировали PanCK AE1/AE3 (рис. 11) и были негативны на p40, S100-protein, Melan A, Vimentin, Chromogranin A, GFAP. Полученные данные позволили установить диагноз: «низкодифференцированная АЦТ, high grade».

Учитывая клинико-диагностические данные, было принято решение о проведении хирургического лечения в объеме иридоциклохориосклерэктомии с удалением новообразования цилиарного тела. Диагноз был подтвержден морфологически.

В течение 1,5 года после оперативного вмешательства в ходе динамического наблюдения за пациентом данных, свидетельствующих о рецидиве и продолженном росте опухоли, не получено (рис. 12).

Заключение

Как показывают представленные клинические случаи и анализ литературы, посвященной данной

тематике, аденокарцинома из беспигментного эпителия цилиарного тела является редкой внутриглазной опухолью. В представленных клинических случаях опухоль имела беловато-серый или желтый цвет, студневидную консистенцию и отличалась риском распространения в переднюю камеру глаза с развитием «маскарадного синдрома». Гистологические и иммуногистохимические исследования позволяют не только установить гистогенез АЦТ, но и определить характеристики клеточной активности, степень дифференцировки, что, с одной стороны, отражает риски ее местного распространения и инвазивного роста, с другой стороны — низкую склонность к рецидивированию и метастазированию, естественно, при условии раннего выявления опухоли и адекватности хирургического лечения.

Зачастую АЦТ может быть ошибочно расценена как меланома или медуллоэпителиома цилиарного тела либо неопухолевый процесс, в связи с чем диагностика такого патологического состояния в ряде случаев требует выполнения биопсии, вмешательства в объеме радикальной блокэксцизии, проведения патогистологического и иммуногистохимического исследования для постановки правильного

диагноза и определения дальнейшей тактики лечения и наблюдения пациента. При радикальной блоэкцизии опухоли проведение дополнительного лечения (брахитерапии, химиотерапии) не требуется, в случае же распространенного роста опухоли показана энуклеация глазного яблока. Прогноз для жизни благоприятный.

Приведенные клинические наблюдения призваны расширить представления о клинических проявлениях, морфологической и иммуногистохимической картине аденокарциномы беспигментного эпителия цилиарного тела, что будет полезно в комп-

лексной диагностике различных внутриглазных новообразований в клинической практике офтальмологов, офтальмоонкологов и патологоанатомов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И.П., С.В.

Сбор и обработка материала: Е.С., Ю.П.

Написание текста: Е.С., Ю.П.

Редактирование: И.П., С.В., А.Т.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология: Руководство для врачей. М.: Медицина; 2002.
2. Бровкина А.Ф. Дифференциальная диагностика меланомы хориоидеи. *Офтальмологические ведомости*. 2008;4(1):68-76.
3. Бровкина А.Ф. Differential diagnosis of choroidal melanoma. *Oftalmologicheskiye vedomosti*. 2008;4(1):68-76. (In Russ.).
4. Dryja TP, Albert DM, Horns D. Adenocarcinoma Arising from the Epithelium of the Ciliary Body. *Ophthalmology*. 1981;88(12):1290-1292. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(81\)34863-5](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(81)34863-5)
5. Зянгириова Г.Г., Лихванцева В.Г. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово; 2003.
6. Ziangirova GG, Likhvantseva VG. *Opukholi sosudistogo trakta glaza* [Tumors of the vascular tract of the eye]. M.: Poslednee slovo; 2003. (In Russ.).
7. Papale JJ, Akiwama K, Hirose T, Tsubota K, Hanaoka K, Albert DM. Adenocarcinoma of the Ciliary Body Pigment Epithelium in a Child. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(1):100-103. https://doi.org/10.1007/978-3-540-69000-9_119
8. Font RL, Croxatto JO, Rao NA. AFIP atlas of tumor pathology, 4th series fascicle 5: tumors of the eye and ocular adnexa. Washington, DC: AFIP; 2006.
9. Kopsidas K, Mudhar H, Sisley K, Hammond DW, Worthington L, Suvarna K, Foran B, Salvi S. Aggressive Ciliary Body Adenocarcinoma with Bilateral Lung Metastases: Histological, Molecular, Genetic and Clinical Aspects. *Ocul Oncol Pathol*. 2019;5(2):79-84. <https://doi.org/10.1159/000487805>
10. Laver NM, Hidayat AA, Croxatto JO. Pleomorphic adenocarcinomas of the ciliary epithelium. *Ophthalmology*. 1999;106(1):103-110. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)90024-6](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90024-6)
11. Grossniklaus HE, Zimmerman LE, Kachmer ML. Pleomorphic Adenocarcinoma of the Ciliary Body. *Ophthalmology*. 1990;97(6):763-768. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(90\)32522-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(90)32522-8)
12. Саакян С.В., Амирян А.Г., Хорошилова-Маслова И.П., Луговкина К.В. Аденома непигментированного цилиарного эпителия у ребенка 13 лет. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):352-356.
13. Saakyan SV, Amiryany AG, Khoroshilova-Maslova IP, Lugovkina KV. Adenoma of the non-pigmented ciliary epithelium in a 13-year-old child. *Almanakh klinicheskoy meditsiny*. 2017;45(4):352-356. (In Russ.). <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2017-45-4-352-356>
14. Lira J, Berry DE, Weller CL, Proia AD, Leyngold IM. Adenocarcinoma of Pigmented Ciliary Epithelium in a Child with Aicardi Syndrome and Congenital Microphthalmia with Cyst. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018;34(2):56-59. <https://doi.org/10.1097/iop.0000000000001027>
15. Belliveau M, Brownstein S, Schneider R. Unsuspected adenocarcinoma of the nonpigmented ciliary epithelium in a blind painful eye. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:105-106. <https://doi.org/10.3129/i08-168>
16. Finger PT, Reid JE, Jacob CE. Palladium-103 eye plaque brachytherapy for primary adenocarcinoma of the ciliary body epithelium. *Brachytherapy*. 2011;10(6):503-507. <https://doi.org/10.1016/j.brachy.2011.01.013>
17. Sakeda A, Mori T, Suzuki S, Ochiai A. Adenocarcinoma of the pigmented ciliary epithelium. *BMJ Case Reports*. 2014;11:1-3. <https://doi.org/10.1136/bcr-2014-204534>
18. Kumar JB, Proia AD, Mruthyunjaya P, Sharma S. Primary Adenocarcinoma of Pigmented Ciliary Epithelium in a Phthisical Eye. *Surv Ophthalmol*. 2016;61(4):502-505. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2015.11.001>
19. Rodrigues M, Hidayat A, Karesh J. Pleomorphic adenocarcinoma of ciliary epithelium simulating an epibulbar tumor. *Am J Ophthalmol*. 1988;106:595-600. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(88\)90593-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(88)90593-4)
20. Хорошилова-Маслова И.П., Саакян С.В., Набиева М.К., Захарова Г.П., Амирян А.Г. Аденокарцинома ретинального пигментного эпителия (клинико-гистопатологическое описание случая). *Российский офтальмологический журнал*. 2011;(2):64-68.
21. Khoroshilova-Maslova IP, Saakyan SV, Nabieva MK, Zakharova GP, Amiryany AG. Adenocarcinoma of retinal pigment epithelium (a clinical and histopathological case report). *Russkiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2011;(2):64-68. (In Russ.). <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2011.4168.x>
22. Terasaki H, Nagasaka T, Arai M, Harada T, Miyake Y. Adenocarcinoma of the nonpigmented ciliary epithelium: report of two cases with immunohistochemical findings. *Graefes Arch Clin Exper Ophthalmol*. 2001;239(11):876-881. <https://doi.org/10.1007/s004170100353>
23. Croxatto JO, Zimmerman LE. Malignant nonpigmented intraocular tumors of neuroectodermal origin in adults. A review of 21 cases. *Ophthalm Pathol*. 1985;2:1260-1262.

Поступила 27.04.2022

Received 27.04.2022

Принята к печати 06.07.2022

Accepted 06.07.2022

О целесообразности учета гендерной принадлежности при расчете оптической силы интраокулярных линз

© Д.Ф. БЕЛОВ¹, В.П. НИКОЛАЕНКО^{1, 2}, Ю.Ш. НИЗАМЕТДИНОВА¹

¹СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить влияние пола пациентов на точность расчета интраокулярных линз (ИОЛ) по формулам SRK/T, Barrett Universal II (BUII), Ladas Super Formula (LSF), Hill RBF (RBF) и Kane.

Материал и методы. В исследование включено 214 пациентов (106 мужчин и 108 женщин), которым была выполнена факосмульсификация (ФЭ). Биометрия осуществлялась на аппарате IOL-Master 500. Оптическая сила ИОЛ определялась как без учета (формулы SRK/T, BUII, LSF), так и с поправками на пол оперируемых (калькуляторы RBF, Kane). Ошибка расчета (ОР) ИОЛ оценивалась спустя 1 мес после ФЭ путем сравнения сферозэквивалентов достигнутой клинической рефракции (авторефрактометр Topcon-8800) и расчетной рефракции.

Результаты. Выявлены значимая разница в ОР ИОЛ для мужчин и женщин, сопровождающая применение формул, не учитывающих пол (SRK/T, BUII, LSF), и ее отсутствие при использовании калькуляторов RBF и Kane. Формула Kane продемонстрировала минимальную разницу ОР между мужчинами и женщинами ($-0,01 \pm 0,43$ против $-0,09 \pm 0,41$ дптр; $p=0,158$), а SRK/T — максимальную ($0,02 \pm 0,46$ против $-0,21 \pm 0,44$ дптр соответственно; $p<0,001$). Установлено наличие значимой связи ОР ИОЛ с полом для всех формул, кроме Kane ($R^2=0,005$, $p=0,158$).

Вывод. Пол пациента значимо влияет на ОР ИОЛ, что обуславливает целесообразность использования формул, учитывающих эту переменную, в первую очередь калькулятора Kane. Однако стоит отметить, что данное влияние невелико (менее 0,25 дптр) и не превышает шаг современных моделей ИОЛ (0,5 дптр).

Ключевые слова: интраокулярная линза (ИОЛ), расчет ИОЛ, пол, факосмульсификация, формула расчета ИОЛ, биометрия, катаракта, Barrett Universal II, Hill RBF, Kane, Ladas super formula, SRK/T.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Белов Д.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-0776-4065>

Николаенко В.П. — <https://orcid.org/0000-0008-6393-1289>

Низаметдинова Ю.Ш. — <https://orcid.org/0000-0002-6789-5780>

Автор, ответственный за переписку: Белов Дмитрий Федорович — e-mail: belovd1990@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Белов Д.Ф., Николаенко В.П., Низаметдинова Ю.Ш. О целесообразности учета гендерной принадлежности при расчете оптической силы интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):68–72. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905168>

Reasonability of accounting for gender in intraocular lens power calculation

© D.F. BELOV¹, V.P. NIKOLAENKO^{1, 2}, YU.SH. NIZAMETDINOVA¹

¹Saint Petersburg Multifield Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Purpose. The study assesses the influence of gender on the accuracy of intraocular lens (IOL) power calculation by formulas SRK/T, Barrett Universal II (BUII), Ladas super formula (LSF), Hill RBF (RBF) and Kane.

Material and methods. The study enrolled 214 patients (106 men and 108 women) who underwent cataract phacoemulsification (PE). Optical biometry was performed on IOL-Master 500. IOL power calculation was performed either adjusting for gender (formulas SRK/T, BUII, LSF) or without such adjustment (formulas RBF, Kane). Calculation error (CE) was assessed one month after PE by comparing the achieved (autorefractometer Topcon-8800) and target spherical equivalent of refraction.

Results. Significant differences were found in mean IOL CE with gender-unspecific formulas (SRK/T, BUII, LSF) and no differences in gender-specific calculators (RBF, Kane). The Kane formula demonstrated the lowest CE between men and women (-0.01 ± 0.43 versus -0.09 ± 0.41 D; $p=0.158$), while the SRK/T formula had the highest CE (0.02 ± 0.46 versus -0.21 ± 0.44 D, respectively; $p<0.001$). Presence of a significant correlation between CE and gender was found for all formulas except Kane ($R^2=0.005$, $p=0.158$).

Conclusion. Patient's gender has a significant impact on IOL calculation accuracy. Using gender-responsive formulas could help achieve better refractive results with PE. The present study showed Kane formula to have the least CE dependence from gender. However, the CE difference (less than 0.25 D) was lower than the value of division (0.5D) in modern IOL models.

Keywords: IOL calculation, gender, sex, phacoemulsification, IOL calculation formula, biometry, cataract, Barrett Universal II, Hill RBF, Kane, Ladas super formula, SRK/T.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Belov D.F. — <https://orcid.org/0000-0003-0776-4065>Nikolaenko V.P. — <https://orcid.org/0000-0008-6393-1289>Nizametdinova Yu.Sh. — <https://orcid.org/0000-0002-6789-5780>Corresponding author: Belov D.F. — e-mail: belovd1990@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Belov DF, Nikolaenko VP, Nizametdinova YuSh. Reasonability of accounting for gender in intraocular lens power calculation. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):68–72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905168>

Факоэмульсификация (ФЭ) является одной из наиболее распространенных операций во всем мире [1], в Российской Федерации ежегодно проводят около полумиллиона таких вмешательств [2]. Главным критерием качества ФЭ является рефракционный результат, который напрямую зависит от безукоризненного выполнения биометрии и корректного расчета оптической силы интраокулярной линзы (ИОЛ). К настоящему времени хорошо изучена роль погрешностей измерения преломляющей силы роговицы [3, 4], длины переднезадней оси (ПЗО) [5–7], глубины передней камеры (ГПК) глаза [8] на возникновение ошибок выбора искусственного хрусталика. Тем не менее вероятность минимального отклонения от запланированной рефракции ($\pm 0,25$ дптр) не превышает 40–50%, а $\pm 0,5$ дптр — 70–80% [9]. Таким образом, выявление дополнительных факторов, повышающих точность расчета ИОЛ, является актуальной задачей офтальмологии.

Известно, что биометрические параметры глаз мужчин и женщин различаются [10–12]. Несмотря на то что влияние пола на точность расчета ИОЛ до сих пор остается предметом дискуссий [13–15], в повседневную практику уже внедрены формулы (Hill RBF ver 3.0, Kane), содержащие этот параметр в качестве одной из переменных при калькуляции оптической силы искусственного хрусталика.

Цель данного исследования — оценка влияния пола пациентов на точность расчета ИОЛ по формулам SRK/T, Barrett Universal II (BUII), Ladas Super Formula (LSF), Hill RBF (RBF) и Kane.

Материал и методы

Работа выполнена на базе офтальмологического центра Санкт-Петербургского государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская многопрофильная больница №2».

В исследование включено 214 пациентов: 106 мужчин (средний возраст $74,02 \pm 8,18$ года) и 108 женщин (средний возраст $77,25 \pm 8,52$ года), которым была выполнена ФЭ с имплантацией ИОЛ.

Определение оптической силы ИОЛ каждому пациенту осуществлялось по нескольким формулам как игнорирующим (SRK/T, BUII, LSF), так и учитывающим (RBF, ver. 3.0 и Kane) его пол,

с использованием биометрических данных (кератометрия, длина ПЗО, ГПК), полученных на аппарате IOL-Master 500. Точность расчета ИОЛ оценивалась спустя 1 мес после ФЭ путем сравнения сферозквивалентов полученной клинической рефракции (авто-рефрактометр Топкон-8800) и рефракции цели.

Критерии включения: наличие катаракты, снижающей качество зрения и жизни пациента, готовность последнего соблюдать протокол исследования.

Критерии исключения: отсутствие фиксации взора, невозможность выполнения оптической биометрии, предшествующие рефракционные операции и помутнения роговицы, витреальные вмешательства в анамнезе, интраоперационные (разрыв задней капсулы хрусталика, выпадение стекловидного тела, потребовавшее витрэктомии), а также послеоперационные (увект, сублюксация/люксация ИОЛ) осложнения.

Техника операции: стандартная ФЭ (через разрез 2,2 мм и два парацентеза 1,2 мм) с имплантацией Alcon AcrySof SA60AT выполнялась одним хирургом с использованием аппарата Alcon INFINITI™ System. В послеоперационном периоде пациенты получали топическую терапию 0,5% раствором левофлораксина и 0,1% раствором дексаметазона по 1 капле 4 раза в день в течение 2 нед.

Статистическая обработка данных производилась в программе Jamovi (The jamovi project (2020). jamovi (Version 1.2) [Computer Software]). Использовались следующие статистические методики: критерий Шапиро–Уилка для проверки гипотезы о нормальном распределении выборки, парный *t*-тест (*t*-критерий Стьюдента), непараметрический дисперсионный анализ (one-way ANOVA Kruskal-Wallis), скорректированный коэффициент детерминации R^2 при анализе линейной регрессии. Различия при $p < 0,05$ расценивались как статистически значимые.

Результаты

В табл. 1 представлены средние значения биометрических параметров, а также оптической силы ИОЛ в зависимости от пола пациентов.

Обнаружена значимо меньшая средняя преломляющая сила роговицы ($43,68 \pm 1,58$ против

Таблица 1. Средние значения биометрических параметров и оптической силы ИОЛ у мужчин и женщин

Table 1. Mean biometrical values and IOL power in men and women

Параметр	Мужчины, n=106	Женщины, n=108	p
Средняя преломляющая сила роговицы, дптр	43,68±1,58 (39,97—46,99)	44,45±1,36 (41,29—48,01)	<0,001
Длина ПЗО, мм	23,92±1,14 (21,59—27,62)	23,58±1,31 (21,62—27,82)	<0,001
ГПК, мм	2,98±0,38 (2,06—3,98)	2,96±0,38 (2,06—3,88)	0,545
Оптическая сила ИОЛ	20,44±2,59 (10,00—27,00)	20,69±3,21 (10,00—26,00)	0,083

Примечание. Данные представлены в формате M±SD, в скобках указан диапазон значений.

Таблица 2. Сравнение средних значений ОР и АОР у мужчин и женщин через 1 мес после ФЭ, M±SD

Table 2. Comparison of mean IOL calculation error and mean absolute IOL calculation error in men and women one month after phacoemulsification, M±SD

Формула расчета ИОЛ	Параметр, дптр	Мужчины	Женщины	p
Не учитывающие пол:				
SRK/T	ОР	0,02±0,46	-0,21±0,44	<0,001
	АОР	0,35±0,28	0,39±0,28	0,241
BUII	ОР	0,04±0,42	-0,12±0,41	0,010
	АОР	0,35±0,24	0,35±0,24	0,942
LSF	ОР	0,01±0,44	-0,15±0,41	0,010
	АОР	0,36±0,24	0,36±0,24	0,759
Учитывающие пол:				
RBF	ОР	-0,02±0,41	-0,12±0,41	0,056
	АОР	0,34±0,23	0,36±0,24	0,455
Kane	ОР	-0,01±0,43	-0,09±0,41	0,158
	АОР	0,34±0,25	0,34±0,24	0,975

44,45±1,36 дптр; $p<0,001$) и большая длина ПЗО (23,92±1,14 против 23,58±1,31; $p<0,001$) у мужчин по сравнению с женщинами. Параметры ГПК и оптической силы имплантируемой ИОЛ в группах достоверно не различались.

В табл. 2 приведены средние значения ошибки расчета (ОР) и абсолютной ошибки расчета (АОР) ИОЛ у мужчин и женщин через 1 мес после ФЭ.

Анализ полученных данных обнаружил значимую разницу в ОР ИОЛ по формулам, не учитывающим пол (SRK/T, BUII, LSF), и ее отсутствие при использовании калькуляторов RBF и Kane, где для расчета искусственного хрусталика необходимо указать пол. Формула Kane продемонстрировала наименьшую разницу между мужчинами и женщинами (-0,01±0,43 против -0,09±0,41 дптр соответственно; $p=0,158$), а SRK/T — наибольшую (0,02±0,46 и -0,21±0,44 дптр; $p<0,001$), выразившуюся в гиперметропическом сдвиге у мужчин и миопическом — у женщин (см. рисунок).

Разницы между группами в отношении АОР для всех формул обнаружено не было, что говорит о примерно одинаковой точности расчета ИОЛ.

В табл. 3 приведена зависимость ОР ИОЛ по формулам от пола пациентов.

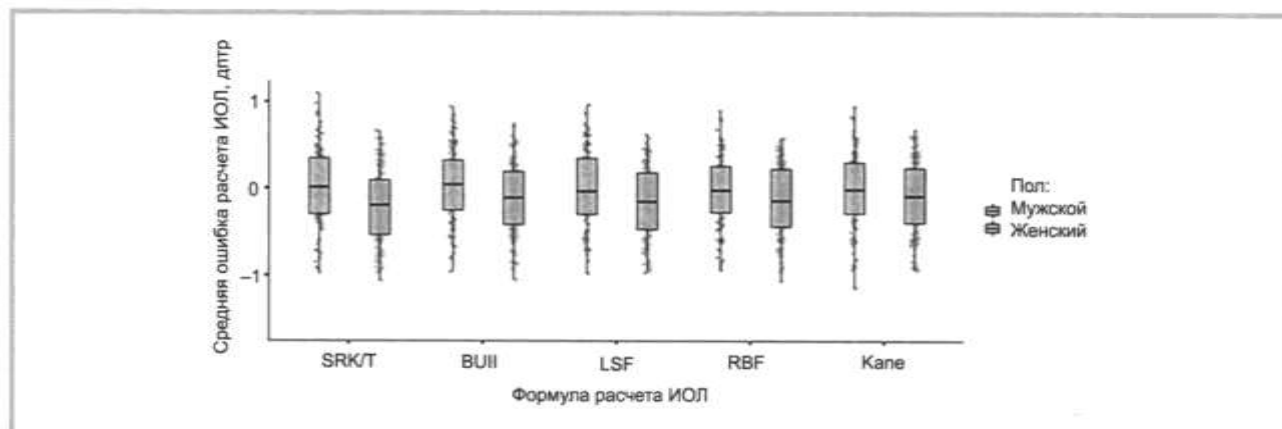
Обращают на себя внимание отсутствие значимого влияния пола на ОР ИОЛ для формулы Kane

($p=0,158$; $R^2=0,005$) и наличие такового для остальных калькуляторов.

Обсуждение

По результатам исследования отметили у мужчин значимо меньшую среднюю преломляющую силу роговицы и большую длину ПЗО по сравнению с женщинами, что согласуется с результатами предшествующих исследований [13, 16, 17]. В то же время ГПК среди наших пациентов значимо не различалась, несмотря на имеющиеся в литературе данные о том, что мужчинам присуща более глубокая передняя камера [16—18].

Хорошо известно, что строение переднего отрезка глаза влияет на точность расчета ИОЛ. Так, преломляющая сила роговицы более 44,5 дптр часто приводит к появлению миопической ошибки, наличие же у пациента более «плоской» (менее 44,5 дптр) роговой оболочки, наоборот, может быть ассоциировано с гиперметропизацией клинической рефракции после ФЭ. ГПК свыше 3,25 мм является фактором риска возникновения гиперметропической ОР искусственного хрусталика, а менее 3,25 мм — миопической. Отклонения от рефракции цели, обусловленные конфигурацией переднего отрезка глаза, в большей степени характерны для «старых» поколений формул



Средняя ОП ИОЛ по формулам в зависимости от пола пациентов.

Mean IOL calculation error by formulas depending on patient's gender.

Таблица 3. Зависимость ОП ИОЛ по формулам в зависимости от пола пациентов

Table 3. Dependence of IOL calculation error by formulas on patients' gender

Формула расчета ИОЛ	Фактор	Зависимая переменная	R^2	p
SRK/T	Пол	ОП ИОЛ	0,056	<0,001
BUII			0,031	0,006
LSF			0,032	0,005
RBF			0,015	0,040
Kane			0,005	0,158

(SRK/T, Holladay 1) и в меньшей — для современных (BUII) [19].

Таким образом, разница в ОП ИОЛ, проявляющаяся главным образом в тенденции к миопизации у женщин, может быть обусловлена половыми оптико-анатомическими особенностями строения переднего отрезка глаза.

Закономерными оказались наличие статистически значимой разницы в ОП ИОЛ, осуществленного по формулам, не учитывающим пол (SRK/T, BUII, LSF), и ее отсутствие при использовании калькуляторов, принимающих во внимание данный параметр (RBF, Kane). В ранее проведенных исследованиях также были получены свидетельства влияния пола пациентов на погрешность расчета искусственного хрусталика при использовании формулы SRK/T [13, 20].

При более углубленном — регрессионном — анализе было обнаружено, что только формула Kane не имела значимой зависимости ОП от пола. При использовании калькулятора RBF, вопреки ожиданиям, пол пациента влиял на точность расчета ИОЛ. Тем не менее влияние пола на ОП невелико,

что находит отражение в низких значениях скорректированного коэффициента детерминации для всех формул.

Вывод

Пол пациента значимо влияет на ОП ИОЛ, что обуславливает целесообразность использования учитывающих эту переменную формул, в первую очередь калькулятора Kane. Однако стоит отметить, что данное влияние невелико (менее 0,25 дптр) и не превышает шаг современных моделей ИОЛ (0,5 дптр).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д.Б., В.П.

Сбор и обработка материала: Д.Б., Ю.Н.

Статистическая обработка: Д.Б.

Написание текста: Д.Б., В.Н., Ю.Н.

Редактирование: В.Н.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

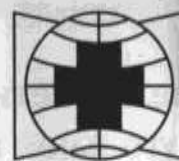
ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cataract surgical rates. *Commun Eye Health*. 2017;30(100):88-89.
2. Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой. М.: Офтальмология; 2015.

Экспертный совет по проблеме хирургического лечения катаракты. Федеральные клинические рекомендации по оказанию офтальмологической помощи пациентам с возрастной катарактой [Expert advice on the problem of surgical

- treatment of cataracts. Federal clinical guidelines for the provision of ophthalmic care to patients with age-related cataract]. M.: Oftalmologiya; 2015 (In Russ.).
3. Srivannaboon S, Chirapapaisan C. Comparison of refractive outcomes using conventional keratometry or total keratometry for IOL power calculation in cataract surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(12):2677-2682. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04443-7>
 4. Zhang C, Dai G, Pizzo EE, Xu L, Wu X, Zhang H, Lin T, He W. Accuracy of intraocular lens calculation formulas in cataract patients with steep corneal curvature. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241630. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241630>
 5. Hoffer KJ, Savini G. IOL power calculation in short and long eyes. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(4):330-331. <https://doi.org/10.22608/APO.2017338>
 6. Doshi D, Limdi P, Parekh N, Gohil N. A Comparative study to assess the predictability of different IOL power calculation formulas in eyes of short and long axial length. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(1):NC01-NC04. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2017/22095.9136>
 7. Батыков Е.Н., Паштаев Н.П., Михайлова В.И. Расчет оптической силы интраокулярной линзы при рефракционной хирургии «экстремальной» гиперметропии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):21-27. Batkov EN, Pashayev NP, Mikhaylova VI. Calculation of intraocular lens power in surgical treatment of extreme hyperopia. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2019;135(1):21-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501121>
 8. Ning X, Yang Y, Yan H, Zhang J. Anterior chamber depth — a predictor of refractive outcomes after age-related cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1144-8>
 9. Melles RB, Holladay JT, Chang WJ. Accuracy of Intraocular Lens Calculation Formulas. *Ophthalmology*. 2018;125(2):169-178. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.027>
 10. Norrby S. Sources of error in intraocular lens power calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(3):368-376. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.10.031>
 11. Warrier S, Wu HM, Newland HS, Muecke J, Selva D, Aung T, Casson RJ. Ocular biometry and determinants of refractive error in rural Myanmar: the Meiktila Eye Study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(12):1591-1594. <https://doi.org/10.1136/bjo.2008.144477>
 12. Huang Q, Huang Y, Luo Q, Fan W. Ocular biometric characteristics of cataract patients in western China. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):99. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0770-x>
 13. Behndig A, Montan P, Lundström M, Zetterström C, Kugelberg M. Gender differences in biometry prediction error and intra-ocular lens power calculation formula. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):759-763. <https://doi.org/10.1111/aos.12475>
 14. Kugelberg M, Lundström M. Factors related to the degree of success in achieving target refraction in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(11):1935-1939. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.06.036>
 15. Kansal V, Schlenker M, Ahmed IJK. Gender does not appear to play a role in biometry prediction error and intra-ocular lens power calculation: In response to: "Gender differences in biometry prediction error and intra-ocular lens power calculation formula" — Behnig et al., 2014 (Acta Ophthalmologica). *Acta Ophthalmol*. 2019;97(7):e1028-e1030. <https://doi.org/10.1111/aos.14101>
 16. Zhang Y, Li T, Reddy A, Nallasamy N. Gender differences in refraction prediction error of five formulas for cataract surgery. *BMC Ophthalmol*. 2021;21(1):183. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01950-2>
 17. Белов Д.Ф., Николаенко В.П. Влияние инстилляции гипотензивных препаратов на преломляющую силу роговицы. *Офтальмология*. 2020;17(3):490-494. Belov DF, Nikolaenko VP. Impact of eye drops instillation of antihypertensive drugs on the refractive power of the cornea. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2020;17(3):490-494. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3-490-494>
 18. Xu L, Li JJ, Xia CR, Wang YX, Jonas JB. Anterior chamber depth correlated with anthropomorphic measurements: the Beijing Eye Study. *Eye (Lond)*. 2009;23(3):632-634. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.26>
 19. Kim JW, Eom Y, Yoon EG, Choi Y, Song JS, Jeong JW, Park SK, Kim HM. Algorithmic intraocular lens power calculation formula selection by keratometry, anterior chamber depth and axial length. *Acta Ophthalmol*. 2021 Aug 11. <https://doi.org/10.1111/aos.14956>
 20. Lundqvist O, Westin O, Koskela T, Behndig A. Gender differences in refractive prediction in refractive lens exchange surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2015;25(2):108-111. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000522>

Поступила 25.10.2021
 Received 25.10.2021
 Принята к печати 22.02.2022
 Accepted 22.02.2022



МЕДИА
СФЕРА

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Издается с 1884 г.



АНТИВАСКУЛЯРНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ I И II ПОДТИПАХ МАКУЛЯРНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

АБЕРРАЦИИ ОПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА ПРИ МНОГОЙ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНА (LOX) 1,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЛАУКОМОЙ ПО ДАННЫМ ПОЛИГЕННЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ (ANALYSIS IN BLISS)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИРФЕНИДОЛА В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ
РУЧЕВООГО ЗАРАЩЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО СОУСЬЯ ПОСЛЕ ДАЛЬНОДИСТОРИЧЕСТВЕННОСТИ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ДО И ПОСЛЕ ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ ПРИ КЕРАТОВОНУСЕ

ТАРЗОРВЕНА В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОПТИКАТИВНОЙ

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ТОЛЩИНЫ РОГОВИЦЫ И ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ИНВАНТИЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕТИНОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ РЕТИНАЛАМИНА
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ФОТОХИМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕТЧАТКИ КРОЛИКА

ЗНАЧЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ С ФУНКЦИЕЙ АНТИОТРАЖЕНИЯ
В ДИАГНОСТИКЕ АМФИОПТИЧЕСКОЙ КОРПОРАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ
ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ КАТАРАКТЕ С ПОДВЫВХОМ ВРАСТАНИЯ

ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИСЕПТИКОВ НА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ РОГОВИЦЫ
И КОНЬОНКТИВЫ ЧЕЛОВЕКА И ПТИЦЫ

ИССЛЕДОВАНИЕ ОПТИКИ РЕЦЕПТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И ВНОСЯЩЕГО
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ВВЕДЕНИЯ РЕКАРГЕНОВЫХ СРЕДСТВ,
СОДЕРЖАЩЕГО ПОЛИПЕПТИДЫ СЕТЧАТКИ ГЛАЗ ОБОИ

МЕДИА СФЕРА



ПОДПИСКА
НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА
на сайте mediasphera.ru

Средовые и генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы

© А.Н. САМОЙЛОВ, Д.Ю. ПЛОТНИКОВ, П.А. ТУМАНОВА

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является мультифакториальным заболеванием, в патогенезе которого участвуют как средовые, так и генетические факторы.

Цель исследования. Изучить роль ряда средовых и генетических факторов риска в развитии ПОУГ и построить прогностическую модель.

Материал и методы. Исследование проведено на базе ГАУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка» в группе из 197 пациентов в возрасте от 44 до 90 лет (98 — пациенты с ПОУГ, 99 — контрольная группа).

Результаты. Выявлена ассоциация возраста, отягощенного семейного анамнеза, наличия сахарного диабета 2-го типа, артериальной гипертензии с повышенным риском развития ПОУГ. Показано, что полиморфизмы генов матриксной металлопротеиназы 9 (MMP9) и рецептора витамина D (VDR) оказывают влияние на развитие ПОУГ. Прогностическая модель, учитывающая эти факторы, обладала высокой чувствительностью и специфичностью (72,0 и 82,6% соответственно).

Заключение. Прогностическая модель, построенная с учетом средовых и генетических факторов, имеет значение для оценки риска развития ПОУГ и раннего выявления заболевания.

Ключевые слова: глаукома, факторы риска, ROC-анализ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Самойлов А.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>

Плотников Д.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-9950-8992>

Туманова П.А. — <https://orcid.org/0000-0001-7139-4033>

Автор, ответственный за переписку: Плотников Денис Юрьевич — e-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Самойлов А.Н., Плотников Д.Ю., Туманова П.А. Средовые и генетические факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):74–80. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905174>

Assessment of environmental and genetic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma

© A.N. SAMOYLOV, D.YU. PLOTNIKOV, P.A. TUMANOVA

Kazan State Medical University, Kazan, Russia

ABSTRACT

Primary open-angle glaucoma (POAG) is a multifactorial disease with both environmental and genetic factors involved in its pathogenesis.

Purpose. The study evaluates the role of a number of environmental and genetic risk factors in the risk of POAG development and builds a prognostic model.

Material and methods. The study group included 197 patients aged 44 to 90 years (98 — patients with POAG, 99 — the control group), who were treated in the Republican Clinical Ophthalmological Hospital of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan named after Prof. E.V. Adamyuk.

Results. Age, family history of the disease, presence of type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension were revealed to be associated with an increased risk of POAG development. The polymorphisms of matrix metalloproteinase MMP9 and vitamin D receptor (VDR) genes were shown to influence the development of POAG. The prognostic model considering these factors had high sensitivity and specificity (72.0% and 82.6% respectively).

Conclusion. The prognostic model based on environmental and genetic factors is important for assessing the risk of POAG and early detection of the disease.

Keywords: glaucoma, risk factors, ROC-analysis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Samoylov A.N. — <https://orcid.org/0000-0003-0863-7762>

Plotnikov D.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-9950-8992>

Tumanova P.A. — <https://orcid.org/0000-0001-7139-4033>

Corresponding author: Plotnikov D.Yu. — e-mail: denis.plotnikov@kazangmu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Samoylov AN, Plotnikov DYU, Tumanova PA. Assessment of environmental and genetic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):74–80. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905174>

Глаукома — мультифакториальное заболевание глаз, характеризующееся прогрессирующим повреждением зрительного нерва и последующей потерей зрения, имеющее большую социальную и медицинскую значимость [1]. Наиболее распространенной формой глаукомы является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) [2]. Хотя повышенное внутриглазное давление (ВГД) давно признано основным фактором риска, новые исследования выявили сложное взаимодействие между экологическими и генетическими факторами в развитии и прогрессировании этого сложного заболевания [3–5]. Понимание влияния этих факторов и их взаимодействия имеет определяющее значение для выяснения патогенетических механизмов глаукомы и разработки комплекса профилактических и лечебных мероприятий.

Факторы окружающей среды охватывают широкий спектр модифицируемых и немодифицируемых воздействий, которые способствуют повышению риска развития глаукомы. Немодифицируемые факторы, ассоциация которых с ПОУГ была выявлена в ряде исследований, включают такие демографические характеристики, как возраст, пол и расовая/этническая принадлежность [6, 7]. К модифицируемым факторам относятся курение, употребление алкоголя, физическая активность, а также режим питания [8–12]. Кроме того, была выявлена связь системных заболеваний, а именно: сахарного диабета, 2-го типа [13], артериальной гипертензии [14], гипотериоза [15], с повышенным риском развития глаукомы.

Генетические факторы играют важную роль в предрасположенности к глаукоме и ее прогрессировании. Семейный анамнез глаукомы является хорошо известным фактором риска, что указывает на наследственный компонент заболевания [3]. Многочисленные генетические вариации, включая однонуклеотидные полиморфизмы (SNPs), были идентифицированы в генетических исследованиях глаукомы [16, 17]. Гены, связанные с повышенным риском глаукомы, вовлечены в различные биологические процессы, включая регуляцию внутриглазного давления, ремоделирование внеклеточного матрикса, нейропротекцию и реакцию на окислительный стресс [18]. Среди множества предполагаемых генетических факторов перспективными кандидатами для проведения генетических исследований стали гены матриксной металлопротеиназы 9 (*MMP9*) и рецептора витамина D (*VDR*).

Матриксная металлопротеиназа 9 — это фермент, участвующий в ремоделировании внеклеточного матрикса и гомеостазе тканей. Она играет решающую

роль в поддержании целостности трабекулярной сети, основного места сопротивления оттоку водянистой влаги в глазу. Аномальная экспрессия гена *MMP9* наблюдается в тканях глаз и водянистой влаге при глаукоме, что позволяет предположить ее участие в патогенезе заболевания [19].

Витамин D, помимо участия в гомеостазе кальция и фосфора, также обладает противовоспалительным и нейропротекторным свойством [20]. Ген *VDR* кодирует рецептор витамина D — фактор транскрипции, который опосредует биологические эффекты витамина D. Исследования показали присутствие *VDR* в тканях глаза, включая роговичный и лимбальный эпителий и ганглиозные клетки сетчатки [21]. Считается, что нарушение метаболизма витамина D может быть вовлечено в патогенез ПОУГ, при этом отмечается роль ассоциации полиморфизмов гена *VDR* с повышенным риском заболевания [22].

Цель данной работы — изучить ассоциацию средовых и генетических факторов с развитием глаукомы.

Материал и методы

Под наблюдением находилось 197 пациентов ГАУЗ «Республиканская клиническая офтальмологическая больница МЗ РТ им. проф. Е.В. Адамюка» в возрасте от 44 до 90 лет (98 — пациенты с ПОУГ, 99 — группа контроля). Группы были сформированы с учетом офтальмологического диагноза: критериями включения в группу ПОУГ являлись возраст старше 40 лет и наличие диагноза ПОУГ.

Диагноз ПОУГ устанавливался на основании данных оптической когерентной томографии диска зрительного нерва, компьютерной периметрии и данных тонометрии. Было проведено анкетирование каждого участника исследования. Анкета разработана на основе анализа опубликованных данных о факторах риска ПОУГ и включала в себя паспортную часть, вопросы, касающиеся сведений о перенесенных заболеваниях, семейного анамнеза и образа жизни (курение, физическая активность, сон, особенности питания).

Выделение ДНК проводилось из буккального эпителия у всех 197 пациентов. Типирование однонуклеотидных полиморфизмов rs17576 гена *MMP9* и rs2228570 гена *VDR* проводили методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентными метками и автоматической регистрацией результатов в режиме реального времени наборами компании

«Синтол» (Россия) с использованием прибора CFX96 (BioRad Laboratories, США).

Нормальность распределения количественных признаков оценивали с помощью теста Шапиро—Уилка. Для описания количественных переменных с нормальным распределением использовали среднее значение (M) и стандартное отклонение (SD). Проверка гипотезы о равенстве генеральных дисперсий двух групп проводилась с применением критерия Бартлетта. Сравнение групп количественных показателей с нормальным распределением проводилось с помощью t -критерия Стьюдента. Статистическая значимость различий в группах показателей с распределением, отличавшимся от нормального, определялась с использованием критериев Манна—Уитни. Анализ качественных данных проводился с помощью критерия хи-квадрат (χ^2). Различия считали значимыми при достижении уровня значимости $p < 0,05$.

Прогнозирование риска развития ПОУГ проводилось с использованием многофакторной логистической регрессии и последующего ROC-анализа. В качестве зависимой переменной использовалось наличие диагноза ПОУГ. Для каждого фактора рассчитаны скорректированные показатели отношения шансов (сОШ) и их 95% доверительные интервалы (95% ДИ). Статистический анализ проводился с ис-

пользованием программы StatTech v. 3.0.6 (разработчик ООО «Статтех», Россия).

Результаты

Сравнительный анализ показал значимое различие групп по возрасту ($p < 0,001$). Контрольная и основная группы не различались по половому составу, росту, массе тела (табл. 1). При оценке показателя «Национальность» в зависимости от показателя «Группа» не удалось установить статистически значимых различий ($p = 0,680$). Анализ модифицируемых факторов риска (курение, употребление алкоголя, диета) не выявил наличия значимых различий

Таблица 1. Характеристика участников исследования

Table 1. Characteristics of study subjects

Показатель	Группа		p
	контрольная, $n=99$	ПОУГ, $n=98$	
Пол, n (%):			
мужчины, n (%)	53 (53,5)	46 (46,9)	0,355
женщины, n (%)	46 (46,5)	52 (53,1)	
Возраст, лет, $M \pm SD$	65 $\pm$ 9	71 $\pm$ 8	<0,001
Рост, см, $M \pm SD$	167 $\pm$ 9	165 $\pm$ 9	0,283
Масса тела, кг, $M \pm SD$	80 $\pm$ 15,47	71 $\pm$ 11,67	0,004

Таблица 2. Распределение модифицируемых факторов риска

Table 2. Distribution of modified risk factors

Показатель	Категории	Группа, n (%)		p
		контрольная	ПОУГ	
Режим питания	3—4-разовое домашнее	90 (90,9)	92 (93,9)	0,701
	Питаюсь регулярно, чаще в общепите	1 (1,0)	1 (1,0)	
	Нет регулярного режима питания	8 (8,1)	5 (5,1)	
Употребление овощей/фруктов	Каждый день	54 (54,5)	51 (52,0)	0,655
	1—3 раза в неделю	35 (35,4)	41 (41,8)	
	1—2 раза в месяц	6 (6,1)	4 (4,1)	
	Реже 1 раза в месяц	4 (4,0)	2 (2,0)	
Употребление молочных продуктов	Каждый день	59 (59,6)	70 (71,4)	0,370
	1—3 раза в неделю	31 (31,3)	21 (21,4)	
	1—2 раза в месяц	3 (3,0)	2 (2,0)	
	Реже 1 раза в месяц	6 (6,1)	5 (5,1)	
Употребление в пищу «красного» мяса (свинина, говядина, баранина)	Каждый день	50 (50,5)	39 (39,8)	0,470
	1—3 раза в неделю	38 (38,4)	42 (42,9)	
	1—2 раза в месяц	6 (6,1)	12 (12,2)	
	Реже 1 раза в месяц	2 (2,0)	2 (2,0)	
Курение	Не употребляю	3 (3,0)	3 (3,1)	0,849
	Да	18 (18,2)	15 (15,3)	
	Нет	72 (72,7)	73 (74,5)	
	Бросил	9 (9,1)	10 (10,2)	
Прием алкоголя за последние 30 дней	Да	28 (28,3)	20 (20,)	0,227
	Нет	71 (71,7)	76 (79,2)	
Прием пяти и более доз алкоголя за последние 30 дней	Да	12 (12,8)	6 (6,5)	0,214
	Нет	82 (87,2)	87 (93,5)	

Таблица 3. Показатели, связанные со сном и хронотипом

Table 3. Indicators associated with sleep and chronotype

Показатель	Категории	Группа, n (%)		p
		контрольная	ПОУГ	
Продолжительность сна	<6 ч	25 (25,3)	25 (25,5)	0,998
	6–8 ч	60 (60,6)	59 (60,2)	
	>8 ч	14 (14,1)	14 (14,3)	
Легко ли Вы просыпаетесь по утрам	Да	83 (83,8)	83 (85,6)	0,531
	Нет	6 (6,1)	8 (8,2)	
	Всегда по-разному	10 (10,1)	6 (6,2)	
Хронотип	«Жаворонок»	44 (44,4)	39 (39,8)	0,509
	«Сова»	55 (55,6)	59 (60,2)	

Таблица 4. Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления наличия ПОУГ

Table 4. Characteristics of the association between the model predictors and the probability of POAG detection

Предикторы	Значение, сОШ (95% ДИ)	p
Возраст	1,12 (1,06–1,19)	<0,001
Рост	1,05 (1,002–1,10)	0,041
Масса тела	0,91 (0,94–1,00)	0,072
Наличие глаукомы у родственников	7,19 (2,61–19,60)	<0,001
Прием алкоголя за последние 30 дней: <i>нет</i>	1,98 (0,70–5,55)	0,196
Наличие сахарного диабета	0,02 (0,01–0,30)	0,005
Хронотип «Жаворонок»	0,12 (0,01–0,99)	0,05
MMP9 rs17576 GG / AG+AA	3,49 (1,13–10,75)	0,030
VDR rs2228570 AA / AG+GG	0,5 (0,22–1,14)	0,099

между группами (табл. 2); возраст начала курения не различался между основной и контрольной группами ($p=0,08$).

При анализе показателей, связанных со сном или хронотипом, не удалось выявить статистически значимых различий в зависимости от наличия глаукомы (табл. 3).

Результаты многофакторного анализа с использованием бинарной логистической регрессии для определения факторов, ассоциированных с ПОУГ, представлены в табл. 4. Наличие генотипа GG полиморфизма rs17576 гена *MMP9* в сравнении с генотипами GA + AA было связано с повышенным риском развития ПОУГ (сОШ = 3,49, $p=0,03$). Выявлен защитный эффект носительства генотипа AA полиморфизма rs2228570 гена *VDR* на риск развития ПОУГ (сОШ = 0,50), однако статистическая значимость этого фактора в многофакторной модели была выше порогового значения в 0,05. Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p<0,001$). Исходя из значения коэффициента детерминации Найджелкерка, модель объясняет 44,2% наблюдаемой дисперсии показателя «наличие ПОУГ».

При проведении ROC-анализа выявлены высокая специфичность и чувствительность модели, включающей вышеперечисленные показатели у пациентов с ПОУГ по сравнению с контрольной группой (площадь под ROC-кривой составила $0,84\pm0,03$ с 95% ДИ 0,78–0,90; рис. 1). Полученная модель была статисти-

чески значимой ($p<0,001$). Пороговое значение логистической функции P в точке *cut-off*, которому соответствовало наивысшее значение индекса Юдена, составило 0,53. ПОУГ прогнозировалась при значении логистической функции P выше данной величины или равном ей. Чувствительность и специфичность модели составили 72,0 и 82,6% соответственно (рис. 2).

Обсуждение

Глаукома — одно из наиболее распространенных заболеваний глаз, развивающееся под влиянием комплексного взаимодействия средовых и генетических факторов. Нами было показано значение ряда средовых и генетических факторов в развитии и прогрессировании глаукомы.

Наличие сахарного диабета 2-го типа было связано с повышенным риском развития ПОУГ. Известно, что диабет 2-го типа, хроническое заболевание обмена веществ, характеризующееся резистентностью к инсулину и высоким уровнем сахара в крови, признан значимым фактором риска развития глаукомы. Точные механизмы, которые связывают диабет и глаукому, еще не до конца изучены, но считается, что хроническая гипергликемия и связанные с ней метаболические нарушения могут привести к дисфункции сосудов и окислительному стрессу, что может ухудшить глазной кровоток

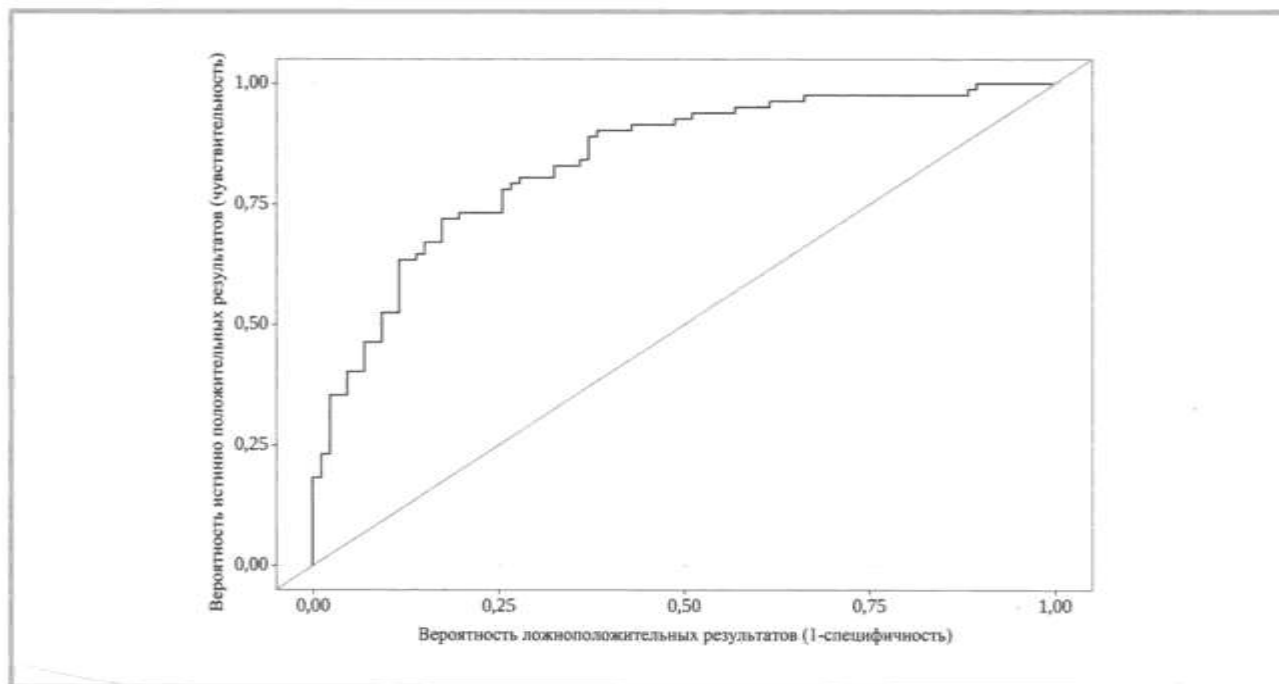


Рис. 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности ПОУГ от значения логистической функции P .

Fig. 1. ROC-curve characterizing the dependence of the probability of POAG on the value of the logistic function P .

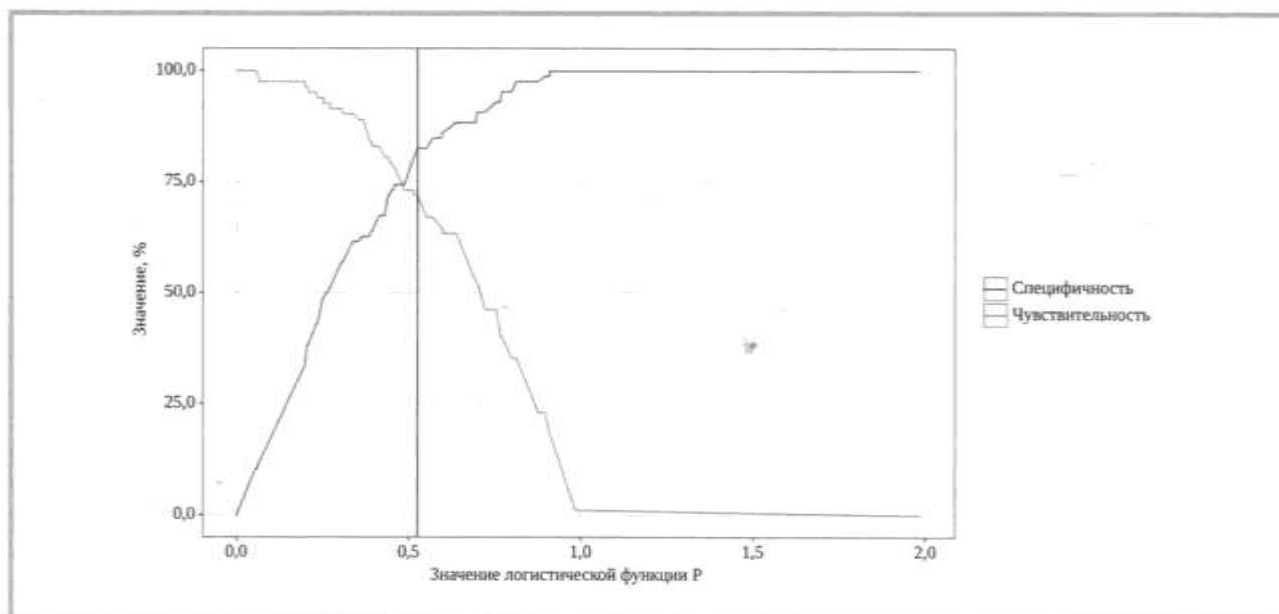


Рис. 2. Анализ чувствительности и специфичности модели в зависимости от пороговых значений логистической функции P .

Fig. 2. Analysis of sensitivity and specificity of the model depending on the threshold values of the logistic function P .

и повысить уязвимость зрительного нерва к повреждению [23, 24]. Кроме того, в патогенез глаукомы вовлечены связанные с диабетом воспаление и накопление конечных продуктов гликирования. Эти процессы могут вызывать нейродегенерацию сетчатки и нарушать работу трабекулярной сети, тем самым влияя на отток водянистой влаги и повышая уровень ВГД [25].

Нами было выявлено наличие повышенного риска ПОУГ у пациентов с артериальной гипертензией, способствующей дисфункции эндотелия сосудов и микрососудистым изменениям, которые могут нарушить кровоток в зрительном нерве и приводить к ишемическому повреждению. Нарушенная ауторегуляция глазного кровотока и повышенное сосудистое сопротивление могут способствовать развитию

глаукоматозной нейропатии [26]. Кроме того, связанный с гипертензией окислительный стресс способен усугубить повреждение ганглиозных клеток сетчатки и дегенерацию зрительного нерва.

Отягощенный семейный анамнез глаукомы является хорошо известным фактором риска развития этого заболевания [27]. Генетические факторы играют важную роль в определении предрасположенности к глаукоме, и люди с семейным анамнезом глаукомы имеют более высокий риск развития заболевания, что подчеркивает важность генетического консультирования и раннего скрининга у лиц с наличием наследственной отягощенности по глаукоме.

Возраст также был связан с повышенным риском развития глаукомы. Известно, что с возрастом повышается риск не только возникновения ПОУГ, но и более быстрого прогрессирования заболевания [28].

Данные нашего исследования указывают на потенциальную роль генетических факторов в патогенезе ПОУГ. Вероятные механизмы включают влияние *MMP9* на дисфункцию трабекулярной сети и ремоделирование внеклеточного матрикса, а также влияние *VDR*-опосредованных сигнальных путей на воспалительные и нейропротекторные процессы в глазу.

Заключение

Следует отметить, что диабет 2-го типа, артериальная гипертензия, семейный анамнез глаукомы,

возраст представляют собой важные средовые факторы риска, которые взаимодействуют с генетическими факторами в патогенезе глаукомы. Понимание сложного взаимодействия между этими экологическими и генетическими факторами имеет большое значение для выяснения механизмов, лежащих в основе глаукомы, и для разработки целевых мероприятий, направленных на профилактику или лечение этого угрожающего зрению состояния.

Прогностическая модель, построенная с учетом средовых и генетических факторов, будет иметь значение для оценки риска развития ПОУГ, раннего выявления и персонализированных стратегий управления.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Д.П., А.С.
Сбор и обработка материала: Д.П., П.Т.
Статистическая обработка: Д.П., А.С.
Написание текста: Д.П., А.С., П.Т.
Редактирование: А.С.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России (№2/22-2 от 01.08.2022).

This work was financially supported by a grant from Kazan State Medical University (№2/22-2 dated 01.08.2022)

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Мовсисян А.Б., Куроедов А.В., Архаров М.А. и др. Эпидемиологический анализ заболеваемости и распространенности первичной открытоугольной глаукомы в Российской Федерации. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2022;22(1):3-10.
Movsisyan AB, Kuroedov AV, Arkharov MA, et al. Epidemiological analysis primary open-angle glaucoma incidence and prevalence in Russia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology = RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2022;22(1):3-10. (In Russ.).
<https://doi.org/10.32364/2311-7729-2022-22-1-3-10>
2. Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
3. Елисева Н.В., Чурносоев М.И. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):79-86.
Eliseeva NV, Churnosov MI. Etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2020;136(3):79-86. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma202013603179>
4. Тикунова Е.В., Чурносоев М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(5):96-99.
Tikunova EV, Churnosov MI. Genetic studies of primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2014;130(5):96-99. (In Russ.).
5. Егоров Е.А., Еричев В.П., Онищенко А.Л. и др. Системные факторы риска развития первичной открытоугольной глаукомы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;(3):140-145.
Egorov EA, Eriчев VP, Onishchenko AL, et al. Systemic risk factors for the development of primary open-angle glaucoma. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology = RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2018;(3):140-145. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21689/2311-7729-2018-18-3-140-145.10>
6. Sun Y, Chen A, Zou M, et al. Time trends, associations and prevalence of blindness and vision loss due to glaucoma: an analysis of observational data from the Global Burden of Disease Study 2017. *BMJ Open*. 2022;12(1):e053805.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053805>
7. Kreft D, Doblhammer G, Guthoff RF, Frech S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma — a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health*. 2019;19(1):851.
<https://doi.org/10.1186/s12889-019-6935-6>
8. Stuart KV, Luben RN, Warwick AN, et al. The Association of Alcohol Consumption with Glaucoma and Related Traits. *Ophthalmol Glaucoma*. Published online December 2022:S2589419622002356.
<https://doi.org/10.1016/j.ogla.2022.11.008>
9. Pan X, Xu K, Wang X, et al. Evening exercise is associated with lower odds of visual field progression in Chinese patients with primary open angle glaucoma. *Eye Vis*. 2020;7(1):12.
<https://doi.org/10.1186/s40662-020-0175-9>
10. Zhu MM, Lai JSM, Choy BNK, et al. Physical exercise and glaucoma: a review on the roles of physical exercise on intraocular pressure control, ocular blood flow regulation, neuroprotection and glaucoma-related mental health. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2018;96(6):676-691.
<https://doi.org/10.1111/aos.13661>
11. Pérez-de-Arcelus M, Toledo E, Martínez-González MÁ, Martín-Calvo N, Fernández-Montero A, Moreno-Montañés J. Smoking and incidence of glaucoma: The SUN Cohort. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(1):e5761.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005761>

12. Al Owaifeer AM, Al Taisan AA. The Role of Diet in Glaucoma: A Review of the Current Evidence. *Ophthalmol Ther*. 2018;7(1):19-31. <https://doi.org/10.1007/s40123-018-0120-3>
13. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guallar E. Diabetes, Fasting Glucose, and the Risk of Glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(1):72-78. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.051>
14. Эрб К. Глаукома и артериальная гипертензия. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(1):105-111.
Erb C. Glaucoma and Arterial Hypertension. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2016;9(1):105-111. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-1-105-111>
15. Wang S, Liu Y, Zheng G. Hypothyroidism as a risk factor for open angle glaucoma: A systematic review and meta-analysis. Acott TS, ed. *PLoS One*. 2017;12(10):e0186634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0186634>
16. Елисеева Н.В., Чурносков М.И. Полногеномные исследования первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):129-135.
Eliseeva NV, Churnosov MI. Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(5):129-135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051129>
17. Gharahkhani P, Hysi P, Khawaja AP, et al. Genome-wide meta-analysis identifies 127 open-angle glaucoma loci with consistent effect across ancestries. *Nat Commun*. 2021;12(1):1258. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20851-4>
18. Zukerman R, Harris A, Verticchio Vercellin A, Siesky B, Pasquale LR, Ciulla TA. Molecular Genetics of Glaucoma: Subtype and Ethnicity Considerations. *Genes*. 2020;12(1):55. <https://doi.org/10.3390/genes12010055>
19. Wu MY, Wu Y, Zhang Y, et al. Associations between matrix metalloproteinase gene polymorphisms and glaucoma susceptibility: a meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):48. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0442-2>
20. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extracellular Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev*. 2019;40(4):1109-1151. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00126>
21. Gorimanipalli B, Shetty R, Sethu S, Khamar P. Vitamin D and eye: Current evidence and practice guidelines. *Indian J Ophthalmol*. 2023;71(4):1127. https://doi.org/10.4103/IJO.IJO_3174_22
22. Ulhaq ZS. Vitamin D and its receptor polymorphisms are associated with glaucoma. *J Fr Ophthalmol*. 2020;43(10):1009-1019. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2020.02.016>
23. Caldwell RB, Bartoli M, Behzadian MA, et al. Vascular endothelial growth factor and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Diabetes Metab Res Rev*. 2003;19(6):442-455. <https://doi.org/10.1002/dmrr.415>
24. El-Asrar AMA, Desmet S, Meerschaert A, Dralands L, Missotten L, Geboes K. Expression of the inducible isoform of nitric oxide synthase in the retinas of human subjects with diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(4):551-556. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(01\)01127-8](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(01)01127-8)
25. Hanyuda A, Sawada N, Yuki K, et al. Relationships of diabetes and hyperglycaemia with intraocular pressure in a Japanese population: the JPHC-NEXT Eye Study. *Sci Rep*. 2020;10(1):5355. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62135-3>
26. Tielsch JM. Hypertension, Perfusion Pressure, and Primary Open-angle Glaucoma: A Population-Based Assessment. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(2):216. <https://doi.org/10.1001/archophth.1995.01100020100038>
27. Куроедов А.В., Мовсисян А.Б., Егоров Е.А., Еричев В.П., Городничий В.В., Брежнев А.Ю., Газизова И.Р. Профиль пациентов с первичной открытоугольной глаукомой в Российской Федерации. *Национальный журнал Глаукома*. 2021;20(1):3-15.
Kuroyedov AV, Movsisyan AB, Egorov EA, Elichev VP, Gorodnichy VV, Brezhnev AY, Gazizova IR. The profile of patients with primary open-angle glaucoma in the Russian Federation. *National Journal glaucoma*. 2021;20(1):3-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2021.01.01>
28. Jammal AA, Berchuck SI, Thompson AC, Costa VP, Medeiros FA. The Effect of Age on Increasing Susceptibility to Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2020;61(13):8. <https://doi.org/10.1167/iov.61.13.8>

Поступила 29.06.2023

Received 29.06.2023

Принята к печати 01.08.2023

Accepted 01.08.2023

Офтальмологические проявления COVID-19

© И.А. ЛОСКУТОВ¹, Н.В. КОРСАКОВА^{2,3}, Е.А. ЛЯХОВА⁴, А.А. ПОРОМОВ⁵, Н.Ю. ПШЕНИЧНАЯ^{6,7},
В.В. МАЛЕЕВ⁶

¹ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова», Чебоксары, Россия;

³Чебоксарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Чебоксары, Россия;

⁴АО «Отисфарм», Москва, Россия;

⁵ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова», Москва, Россия;

⁶ФБУН «Центральный научно-исследовательский институт эпидемиологии» Роспотребнадзора, Москва, Россия;

⁷ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр фтизиопульмонологии и инфекционных заболеваний» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной респираторным вирусом SARS-CoV-2. Высокие темпы распространения вируса и тяжесть течения заболевания имеют важное клинико-эпидемиологическое значение и обуславливают для врачей-офтальмологов актуальность изучения механизмов инфицирования SARS-CoV-2 структур глаза, а также возможных клинических проявлений инфекции со стороны органа зрения. В данном обзоре проведены анализ, систематизация и обобщение эпидемиологических и клинических данных о поражениях органа зрения SARS-CoV-2 по данным поиска научных публикаций, размещенных в реферативных базах данных. Рассмотрены основные клинические проявления офтальмологических проявлений COVID-19, применяемые схемы этиотропной и симптоматической терапии, рекомендованные меры профилактики, а также возможные осложнения со стороны глаз после вакцинации против COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, офтальмология, вирусный конъюнктивит, кератоконъюнктивит, эписклерит, склерит, увеит, противовирусная терапия, меры профилактики.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лоскутов И.А. — e-mail: loskoutigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

Корсакова Н.В. — e-mail: korsnv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3065-2398>

Ляхова Е.А. — e-mail: caterina.lyakhova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2370-0109>

Поромов А.А. — e-mail: poromov@instmech.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2004-3935>

Пшеничная Н.Ю. — e-mail: pshenichnaya@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Малеев В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

Автор, ответственный за переписку: Ляхова Екатерина Андреевна — e-mail: caterina.lyakhova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лоскутов И.А., Корсакова Н.В., Ляхова Е.А., Поромов А.А., Пшеничная Н.Ю., Малеев В.В. Офтальмологические проявления COVID-19. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):81–88. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905181>

Ophthalmic manifestations of COVID-19

© I.A. LOSKUTOV¹, N.V. KORSKOVA^{2,3}, E.A. LYAKHOVA⁴, A.A. POROMOV⁵, N.YU. PSHENICHNAYA^{6,7}, V.V. MALEEV⁶

¹Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky, Moscow, Russia;

²Chuvash State University named after I.N. Ulyanov, Cheboksary, Russia;

³Cheboksary branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Cheboksary, Russia;

⁴AO Otisfarm, Moscow, Russia;

⁵I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russia;

⁶Central Research Institute of Epidemiology, Moscow, Russia;

⁷National Medical Research Center for Phthisiopulmonology and Infectious Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

In March 2020 the World Health Organization (WHO) declared a pandemic of the novel coronavirus infection (COVID-19) caused by the SARS-CoV-2 respiratory virus. The high spread rate of the virus and the severity of the course of the disease are of great clinical and epidemiological significance, making it relevant for ophthalmologists to study the mechanisms of how SARS-CoV-2 infects ocular structures, as well as possible clinical manifestations of the infection in the organ of vision. This review contains analysis, systematization, and generalization of epidemiological and clinical data on SARS-CoV-2 ocular lesions and was carried out with the data found in scientific abstract databases. The article presents main clinical ophthalmic manifestations of COVID-19, lists the utilized schemes of etiotropic and symptomatic therapy, recommended preventive measures, and considers the possible ophthalmic complications after vaccination against COVID-19.

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, ophthalmology, viral conjunctivitis, keratoconjunctivitis, episcleritis, scleritis, uveitis, antiviral therapy, prevention measures.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Loskutov I.A. — e-mail: loskoutigor@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0057-3338>

Korsakova N.V. — e-mail: korsnv@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3065-2398>

Lyakhova E.A. — e-mail: caterina.lyakhova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2370-0109>

Poromov A.A. — e-mail: poromov@instmech.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2004-3935>

Pshenichnaya N.Yu. — e-mail: pshenichnaya@cmd.su; <https://orcid.org/0000-0003-2570-711X>

Maleev V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5748-178X>

Corresponding author: Lyakhova E.A. — e-mail: caterina.lyakhova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Loskutov IA, Korsakova NV, Lyakhova EA, Poromov AA, Pshenichnaya NYu, Maleev VV. Ophthalmic manifestations of COVID-19. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):81–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905181>

В декабре 2019 г. новый РНК-содержащий вирус семейства *Coronaviridae* SARS-CoV-2 вызвал вспышку респираторного заболевания в китайском городе Ухань. В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию новой коронавирусной инфекции (COVID-19) [1]. Учитывая крайне высокие темпы распространения вируса и тяжесть течения заболевания, изучение механизмов инфицирования структур глаза SARS-CoV-2, а также возможных клинических проявлений со стороны органа зрения на фоне инфекции представляет определенный интерес для врачей-офтальмологов, имеет важное клиничко-эпидемиологическое значение.

Респираторные вирусы рутинно могут использовать поверхность глаза в качестве места репликации, в клинической картине некоторых из них (например, определенных видов аденовирусов и субтипов вируса гриппа) отмечены проявления со стороны глаз, в основном в виде вирусного конъюнктивита [2]. Что касается коронавирусов, сообщалось о связи между вирусом HCoV-NL63 и болезнью Кавасаки (системный васкулит у детей, одним из проявлений которого является конъюнктивит). Среди клинических проявлений тяжелого острого респираторного синдрома, связанного с вирусом SARS-CoV, который вызвал пандемию в 2003 г., конъюнктивит или иные проявления со стороны глаз не регистрировались, однако есть данные об обнаружении вирусной РНК в образцах слезы; это подчеркивает тот факт, что глаза могут являться входными воротами инфекции [2–4]. Есть основания предполагать, что это справедливо и для вируса SARS-CoV-2, для которого поверхность глаза также может быть потенциальным местом размножения и распространения [2, 5–8]. Подтверждением служат описания нескольких клинических случаев с участием пациентов с подтвержденной коронавирусной инфекцией, у которых первым проявлением заболевания были именно симптомы со стороны глаз, а сам вирус позднее обнаруживался в слезной жидкости и мазках конъюнктивы [6, 7]. К.Р.У. Нгуи и соавторы, анализируя тропность и репликацию вируса SARS-CoV-2 в культурах клеток различных тканей, показали, что вирус способен инфицировать

не только реснитчатые и бокаловидные клетки бронхиального эпителия и пневмоциты 1-го типа в легких, но и клетки конъюнктивы глаза [9].

Проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени связано с взаимодействием вирусного белка Spike (S) с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) на поверхности клеток с последующим «активированием» вируса с помощью фермента TMPRSS2. АПФ2 широко распространен в тканях организма человека, в том числе в тканях глаза (например, он обнаруживается в конъюнктиве, роговице, радужке и цилиарном теле, пигментном эпителии сетчатки, в структурах трабекулярной сети и водянистой влаге). Белок TMPRSS2 также экспрессируется в различных тканях, включая, например, лимбальные стволовые клетки роговицы. Чтобы понять «глазной путь» проникновения и распространения SARS-CoV-2 с клинической и молекулярной точки зрения, важно принимать во внимание следующие два момента: во-первых, как уже было сказано выше, присутствие рецепторов АПФ2 и белка TMPRSS2 на клетках роговицы теоретически может позволить SARS-CoV-2 использовать поверхность глаза как входные ворота с последующим распространением к другим органам-мишеням. Во-вторых, естественный процесс слезоотведения может способствовать переходу SARS-CoV-2 с инфицированной поверхности глаза через слезные каналы в носовую полость и далее в дыхательные пути и пищеварительный тракт. Обратный пассаж вирусов со слизистой оболочки носа на конъюнктиву представляется маловероятным, но также не может быть полностью исключен [10].

Вирус SARS-CoV-2 может поражать как передние, так и задние отделы глаза, хотя в целом, по проанализированным данным, общая частота глазных проявлений у пациентов с COVID-19 низкая [11–14]. В 2020 г. К. Aggarwal и соавторы опубликовали результаты метаанализа, включавшего 16 исследований, в которых было проанализировано 2347 подтвержденных случаев COVID-19. Изменения со стороны глаз имелись у 11,64% пациентов [14]. Позднее данные метаанализа от 2021 г. показали, что среди 5717 пациентов с COVID-19 у 478 были выявлены какие-либо

изменения со стороны глаз, что составило 8,8% [12]. Еще один более масштабный метаанализ (совокупное число пациентов — 7300) свидетельствует о том, что распространенность глазных проявлений при COVID-19 составляет 11,03% [13].

Чаще всего пациенты с COVID-19 предъявляли жалобы на сухость, ощущение инородного тела, покраснение глаз, слезотечение, зуд, боль в глазах, а также появление отделяемого. Среди глазных заболеваний, ассоциированных с COVID-19, наиболее распространенным является вирусный конъюнктивит [11–14].

Цель публикации — систематизация, анализ и обобщение эпидемиологических и клинических данных о поражениях органа зрения SARS-CoV-2, офтальмологических проявлениях COVID-19, а также разбор клинических случаев.

Проведен поиск научных публикаций, размещенных в реферативных базах данных Scopus, Web of Science (WoS), РИНЦ, за период с 2004 г., включая результаты, опубликованные в 2020-е годы в базе данных публикаций medRxiv.

Поражения роговицы, конъюнктивы и склеры

Вирусный конъюнктивит

Острый вирусный конъюнктивит, ассоциированный с COVID-19, не имеет специфических клинических признаков и проявляется, как правило, вполне типично: гиперемией конъюнктивы, фолликулезом конъюнктивы век, хемозом, наличием слизистого отделяемого, эпифорой.

Длительность и сроки развития конъюнктивита на фоне COVID-19

Длительность течения вирусного конъюнктивита при COVID-19 вариабельна: по данным рассмотренных работ, она может колебаться от 5 сут до 3 нед, в среднем составляя 6 дней [15]. Сроки присоединения офтальмологической симптоматики у пациентов с коронавирусной инфекцией также вариабельны.

Например, в описании клинического наблюдения 30-летнего мужчины, который обратился с жалобами на боль в горле и диарею (SARS-CoV-2 был верифицирован методом полимеразной цепной реакции — ПЦР — из ротоглотки при первичном обращении), только на 13-й день болезни было отмечено покраснение обоих глаз, сопровождавшееся ощущением инородного тела и слезотечением. При осмотре были выявлены двусторонняя умеренная инъекция конъюнктивы, слизистое отделяемое, фолликулы на конъюнктиве нижнего века. При пальпации околушных лимфатических узлов отмечалась болезненность. На 14-й день болезни конъюнктивальные мазки оказались положительными на SARS-CoV-2.

Полностью все симптомы конъюнктивита разрешились на 19-й день. Мазок с конъюнктивы на SARS-CoV-2 к этому дню заболевания также дал отрицательный результат [16].

Описан еще один клинический случай отсроченного присоединения фолликулярного вирусного конъюнктивита у пациента после тяжелого течения COVID-ассоциированной пневмонии. Мужчина 65 лет был госпитализирован с жалобами на ринорею, кашель и затруднение дыхания, беспокоящие его в течение последних 3 нед. На фоне прогрессирования дыхательной недостаточности пациент был переведен на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). На 7-е сутки с момента перевода на ИВЛ были впервые отмечены покраснение, выраженная конъюнктивальная инъекция и фолликулярная реакция конъюнктивы правого глаза, соответствующие диагнозу «острый фолликулярный конъюнктивит» [17].

В некоторых случаях симптомы вирусного конъюнктивита могут предшествовать общей симптоматике. Так, в работе N. Hong и соавторов четыре пациента сообщили о появлении глазных симптомов за 1–7 сут до появления лихорадки и респираторных симптомов [18].

В ретроспективном исследовании K. Sindhuja и соавторов, включавшем 127 пациентов с COVID-19, легкий конъюнктивит был диагностирован у восьми из них, что составляло 6,29% от общего числа больных. Примечательно, что у трех из этих восьми пациентов симптомы со стороны глаз предшествовали респираторным; это также свидетельствует о том, что вирусный конъюнктивит может являться дебютным проявлением инфекционного процесса [19].

Связь с тяжестью течения COVID-19

В серии случаев COVID-19, описанных P. Wu и соавт. в китайской провинции Хубэй, у 12 (31,6%) из 38 пациентов были выявлены глазные проявления, типичные для вирусного конъюнктивита. По степени тяжести заболевания среди этих 12 пациентов четыре случая были оценены как средней степени тяжести, два случая — как тяжелые и шесть — как критические, что позволяет предположить, что развитие вирусного конъюнктивита коррелирует с тяжестью течения COVID-19 и чаще встречается у пациентов с более тяжелыми формами. Плюс ко всему у пациентов с симптомами со стороны глаз чаще наблюдалось более высокое количество лейкоцитов и нейтрофилов, по данным лабораторных анализов крови, а также более высокие уровни прокальцитонина, С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы, чем у пациентов без глазных симптомов [20].

Аналогичную взаимосвязь отметили и B.B. Ceran и соавторы. Среди 93 госпитализированных пациентов с COVID-19 у 20,5% была зарегистрирована, по крайней мере, одна жалоба со стороны глаз: на светобоязнь и зуд жаловались 15 (16,1%) и 13 (15,7%)

пациентов соответственно, третьей по частоте была жалоба на жжение глаз — 7 (8,4%), в меньшей степени пациентов беспокоили чувство «песка в глазах» и затуманивание зрения — 5 (6,0%) и 4 (4,8%) соответственно. Фолликулярный конъюнктивит был диагностирован у 8 (8,6%) пациентов. Высота лихорадки, количество нейтрофилов, уровни С-реактивного белка, прокальцитонина и скорости оседания эритроцитов также были выше у пациентов, имевших глазные симптомы [21].

Выделение SARS-CoV-2 из мазков конъюнктивы

Вирус не всегда может определяться в пробах с конъюнктивы, подтверждением чему служит перекрестное исследование X. Zhang и соавторов. Из общего числа включенных в исследование больных ($n=72$) SARS-CoV-2 был обнаружен в конъюнктивальных мазках только у одного пациента [22].

Из 56 пациентов с COVID-19 в ретроспективно проанализированной N. Hong и соавторами серии случаев 15 (27%) сообщили о появлении симптомов со стороны глаз или усугублении ранее существовавших симптомов. При этом вирус был идентифицирован с помощью ПЦР в мазке с конъюнктивы глаза только у одного из них [18].

Кератоконъюнктивит

Вирусный конъюнктивит у больных COVID-19 может сопровождаться и вовлечением в процесс роговицы с развитием кератоконъюнктивита.

S.A. Nutama и соавторы в 2021 г. опубликовали следующее клиническое наблюдение. Мужчина 27 лет обратился с жалобами на дискомфорт, ощущение инородного тела, покраснение, слезотечение и светобоязнь правого глаза, беспокоящие его в течение последних 3 нед. При осмотре была выявлена гиперемия конъюнктивы с инъекцией перикорнеальных сосудов. Окрашивание роговицы флуоресцеином выявило эпителиальный дефект размером 3×3 мм и несколько точечных помутнений в нижней части роговицы. Несмотря на то что выделение SARS-CoV2 методом ПЦР, по данным конъюнктивальных мазков, не проводилось, положительный результат мазка из носоглотки позволил связать кератоконъюнктивит с COVID-19, для которого, вероятно, он послужил единственным проявлением [23].

Известен еще один клинический случай, в котором кератоконъюнктивит выступал в качестве первого проявления COVID-19. M. Cheema и соавторы описывают историю болезни женщины 29 лет, обратившейся в кабинет неотложной помощи офтальмологической клиники с жалобами на светобоязнь и прозрачные водянистые выделения из правого глаза. По данным осмотра, были выявлены выраженный блефароспазм, отек век, слизистое отделяемое, инъекция конъюнктивы, фолликулез, в нижней части роговицы обнаруживались эпителиальный

дефект и небольшие (до 0,2 мм) субэпителиальные инфильтраты с вышележащими эпителиальными дефектами в верхневисочном секторе роговицы правого глаза. Из общих симптомов присутствовали заложенность носа, ринорея и кашель. Впоследствии были получены положительные результаты мазка из носоглотки, подтвердившие коронавирусную инфекцию. Мазок с конъюнктивы на SARS-CoV-2 также дал слабоположительный результат [6].

D. Guo и соавторы описывают клинический случай рецидивирующего вирусного кератоконъюнктивита у 53-летнего мужчины с подтвержденным COVID-19. Примерно через 10 дней после появления респираторных симптомов пациент обратился с жалобами на общий дискомфорт и колющую боль в левом глазу. При осмотре левого глаза выявлены покраснение и отек век и бульбарной конъюнктивы, большое количество слизистого отделяемого. В правом глазу наблюдались только легкое покраснение и отек нижнего века. Образцы слезы и отделяемого конъюнктивы обоих глаз были протестированы на наличие SARS-CoV-2 с получением положительного результата пробы левого глаза и отрицательного — правого глаза. Пациенту была назначена стандартная терапия, однако через 5 дней пациент обратился за медицинской помощью повторно с жалобами на возобновившейся дискомфорт в обоих глазах. При осмотре были вновь выявлены гиперемия и отек конъюнктивы, а окрашивание роговицы красителем позволило идентифицировать точечные эпителиальные дефекты на периферии роговицы в обоих глазах [24].

Представляет интерес обзор клинического случая геморрагического кератоконъюнктивита с псевдомембранами. У госпитализированного мужчины на 17-е сутки болезни впервые появились характерные глазные симптомы в виде гиперемии конъюнктивы и прозрачных выделений. Вирусный конъюнктивит лечили стандартной гигиеной век, промыванием глаз физиологическим раствором, а также инстилляциями препаратов искусственной слезы. Однако на 19-й день клинические признаки усугубились: были выявлены фолликулез, петехии, хемоз, многочисленные кровоизлияния на тарзальной конъюнктиве. Также на конъюнктиве нижних век выявлялись тонкие желтовато-белые полупрозрачные легко снимающиеся псевдомембраны. Проба с окрашиванием подтвердила вовлечение в процесс и роговой оболочки в виде появления на ней точечных воспалительных инфильтратов [25].

Эписклерит

Эписклериты типично могут быть связаны с вирусными инфекциями, включая, например, герпес-вирусную инфекцию, лихорадку Эбола, гепатит С и др. Очевидно, теперь возможно связать их и с вирусом SARS-CoV-2. Так, W. Otaif и соавторами опи-

сан клинический случай эписклерита, который стал первым проявлением COVID-19 у 29-летнего мужчины. При объективном осмотре обратившегося с жалобами на ощущение инородного тела в левом глазу пациента выявлена гиперемия конъюнктивы и эписклеры. Спустя 3 сут присоединились общие симптомы коронавирусной инфекции в виде головной боли, одышки, кашля и лихорадки [26]. Еще один подобный случай описан С.М. Mangana и соавторами. Узелковый эписклерит у 31-летней женщины развился спустя 7 сут после появления типичных симптомов COVID-19 [27].

Увеиты на фоне COVID-19

Зафиксированы случаи переднего увеита на фоне COVID-19. С. Mazzotta и соавторами было опубликовано описание клинического случая пациентки 30 лет, обратившейся в отделение неотложной офтальмологической помощи с двусторонним покраснением глаз, продолжающимся в течение 2 нед. Пациентка отмечала выраженную светобоязнь и нечеткость зрения правого глаза. Сбор анамнеза установил, что описанные жалобы развивались на фоне признаков острой респираторной инфекции. Тест на SARS-CoV-2 у пациентки был положительным. В ходе объективного осмотра выявлены блефароспазм, конъюнктивальная гиперемия, слезотечение, фолликулы на конъюнктиве, опалесценция влаги передней камеры, легкий миоз. После медикаментозного мидриаза на передней капсуле хрусталика были выявлены беловатые воспалительные преципитаты и локальное помутнение вещества хрусталика. Был поставлен диагноз двустороннего острого фолликулярного конъюнктивита, осложненного передним негранулематозным увеитом вирусного генеза. Клинические симптомы полностью регрессировали через 4 нед [28].

COVID-ассоциированные изменения на сетчатке глаза

В литературе данных о влиянии SARS-CoV-2 на сетчатку немного. M.F. Landecho и соавторы описывают серию случаев из 27 пациентов, перенесших COVID-19, которым через 14 дней после выписки из больницы было проведено исследование глазного дна с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ), а также сосудов сетчатки с помощью ОКТ-ангиографии. У 22% пациентов выявлялся бессимптомный глазной микроангиопатический синдром — образование типичных «ватообразных» очагов на сетчатке в среднем через 43 дня после появления первых симптомов COVID-19. При этом иные признаки витреоретинального воспаления, типичные для других вирусных ретинитов, отсутствовали. Такие «ватообразные» ишемические очаги самостоятельно регрессировали в течение

нескольких недель. Авторы публикации выделяют как минимум два возможных пути повреждения сосудов сетчатки на фоне COVID-19: во-первых, состояние гиперкоагуляции, подобное диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови (ДВС-синдром), и, во-вторых, прямое вирусное повреждение эндотелия сосудов. Тем не менее подчеркивается, что вопрос о механизмах возникновения микроангиопатии сетчатки при COVID-19 требует дальнейшего изучения [29].

В работе P.M. Marinho и соавторов сообщается об обнаружении изменений на сетчатке у 12 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 (6 мужчин и 6 женщин в возрасте 25–69 лет). Пациенты были обследованы через 11–33 сут после дебюта COVID-19. По данным ОКТ, у всех были выявлены гиперрефлективные очаги на уровне слоя ганглиозных клеток и внутренних плексиформных слоев сетчатки. У четырех пациентов офтальмоскопически были обнаружены также нежные «ватообразные» очаги и микрогеморрагии по ходу сосудистых аркад. При этом острота зрения и зрачковые рефлексы оставались нормальными у всех пациентов, иные признаки внутриглазного воспаления также не обнаруживались [30].

Описано несколько случаев окклюзии ретинальных сосудов.

Так, A.P. Murchison и соавторы опубликовали описание эпизода острой односторонней окклюзии центральной артерии сетчатки. Пациент 50 лет обратился с жалобами на впервые возникшее внезапное и безболезненное снижение зрения правого глаза. Жалобам со стороны зрения сопутствовали легкий фарингит и диарея в течение двух-трех дней. Анализ на выявление РНК SARS-CoV-2 дал положительный результат. При осмотре наблюдался выраженный афферентный зрачковый дефект справа, острота зрения была существенно снижена (OD — движение руки у лица). Офтальмоскопически на глазном дне была выявлена типичная картина окклюзии центральной артерии сетчатки [31].

Опубликовано несколько работ, описывающих эпизоды венозного тромбоза сетчатки на фоне COVID-19 [32–34]. Так, A. Invernizzi и соавторы описывают клинический случай женщины 54 лет, которая обратилась с жалобами на снижение зрения правого глаза, которое было отмечено ею 10 дней спустя появления симптомов вирусной инфекции и лабораторного подтверждения SARS-CoV-2. Данные офтальмоскопии правого глаза выявили множественные кровоизлияния в сетчатку, извитость вен и «ватообразные» очаги, был поставлен диагноз острого тромбоза центральной вены сетчатки (ЦВС) [34]. Аналогичный случай описан и у 52-летнего мужчины, у которого также спустя 10 дней с момента развития симптомов COVID-19 произошел эпизод тромбоза ЦВС левого глаза [32]. Определенный интерес представляет описание клинического случая более молодой пациентки (17 лет), обратившейся с жалобами

на внезапное снижение зрения правого глаза. При осмотре передний сегмент глаза был спокоен, осмотр глазного дна выявил отек диска зрительного нерва с осколочными кровоизлияниями, а также множественные пламевидные и пятнистые кровоизлияния во всех квадрантах сетчатки. На ОКТ-сканах выявлены отслойка нейросенсорного эпителия и кистовидный макулярный отек. Примечательно, что эпизод острого тромбоза ЦВС у пациентки случился спустя 21 день с момента появления у нее симптомов коронавирусной инфекции (лихорадка, кашель). На момент появления глазных симптомов пациентка уже завершила курс терапии и получила отрицательный результат ПЦР на SARS-CoV-2 [33].

Следует отметить, что последние актуальные данные обзора сообщений о случаях окклюзии сосудов сетчатки у пациентов с COVID-19, опубликованных A. Sharma и соавторами в конце 2021 г., свидетельствуют о том, что отсутствуют убедительные доказательства причинно-следственной связи окклюзионных нарушений ретинальных сосудов с COVID-19 [35].

Нейроофтальмологические поражения у пациентов с COVID-19

Возрастает число публикаций, описывающих нейроофтальмологические поражения у пациентов с COVID-19, которые могут быть результатом ряда патофизиологических механизмов на протяжении всего периода клинического течения новой коронавирусной инфекции. Ассоциированные с COVID-19 нейроофтальмологические проявления достаточно многообразны и могут быть представлены различного рода дисфункциями зрительного нерва, ограничением и болезненностью движений глазных яблок, диплопией, опущением век, измененными зрачковыми реакциями, а также потерей зрения одного или обоих глаз, разнообразными дефектами полей зрения [36, 37].

Например, COVID-19-ассоциированный оптический неврит, имеющий односторонний или двусторонний характер, может предшествовать классическим легочным проявлениям COVID-19. Также он может развиваться параллельно с поражением других черепных нервов [38]. Поскольку вирус SARS-CoV-2 вызывает повреждение эндотелиальных клеток, осложненное тромбообразованием и тромбозом, при проведении дифференциальной диагностики оптического неврита рекомендуется исключить такие офтальмологические сосудистые осложнения, как передняя ишемическая оптическая нейропатия, окклюзия центральной артерии или вены сетчатки, вызванные иными причинами (например, возникшие в результате артериальной гипертензии, миокардита, сердечной недостаточности, нарушений сердечного ритма). Кроме того, важно помнить, что воспаление зрительного нерва

на фоне COVID-19 может сочетаться с ишемическим инсультом [38].

В литературе описаны случаи развития коинфекции SARS-CoV-2 с нейротропными вирусами, такими как *Herpes viridae* [39]. Неоднократные клинические случаи реактивации герпесвирусной инфекции в виде одно- или двустороннего ретробульбарного оптического неврита, оптикоэнцефалита, менингоэнцефалита и др. описаны у пациентов, ослабленных в результате перенесенного COVID-19 [40, 41].

Осложнения со стороны глаз после вакцинации против COVID-19

Существует несколько публикаций на тему потенциальных нежелательных реакций со стороны органа зрения, которые возникали после проведения иммунизации различными видами вакцин от COVID-19.

В частности, зафиксировано развитие острого или обострение хронического переднего и среднего увеита, хориоидита (в том числе на фоне болезни Фогта—Коянаги—Харада). Со стороны сетчатки отмечены случаи развития острого некроза сетчатки, а также такого состояния, как парацентральная острая срединная макулопатия. Есть единичные сообщения о развитии отслойки сетчатки. Среди поствакцинальной патологии глазного дна заслуживают внимания эпизоды острого сосудистого тромбоза сетчатки, а также развитие неврита зрительного нерва. Сообщалось о побочных эффектах со стороны глазной поверхности (например, эпизоды отторжения трансплантата роговицы, кератомалиция, склерит). У ряда пациентов вакцинация сопровождалась развитием патологии глазодвигательных мышц, описаны случаи развития отека век и тромбоза верхней глазной вены [42, 43].

Подходы к терапии

На настоящий момент нет регламентированных схем специфического лечения глазных проявлений новой коронавирусной инфекции. В схемах лечения в описанных клинических ситуациях в основном использовались препараты топической противовоспалительной, противовирусной, противоаллергической, антибактериальной и слезозаместительной терапии. Как правило, терапия назначалась эмпирически.

Среди противовирусных препаратов описано назначение аналогов нуклеозидов в виде валацикловира 500 мг перорально или офтальмологического геля ганцикловира 0,15% местно, а также комбинированного препарата с интерфероном альфа-2а [6, 24, 44]. В схемах лечения вирусного конъюнктивита есть упоминание о назначении противовирусных глазных капель с рибавирином по одной капле 4 раза

в сут (в России в форме глазных капель не зарегистрирован) [16].

Противовоспалительная терапия проводилась с назначением местных стероидных препаратов — дексаметазона 0,1%, фторметолон 0,1% или бетаметазона 0,1% [24, 25, 28, 44]. С целью смягчения выраженности симптомов также назначались местного применения блокаторы H1-гистаминовых рецепторов (например, олопатадин 0,1%) [44] и препараты искусственной слезы [6, 23, 24, 28].

Известно, что в острой фазе любых вирусных конъюнктивитов присутствует риск присоединения вторичной бактериальной инфекции, чем обусловлено присутствие в комплексе терапевтических мер антисептических и антибактериальных препаратов широкого спектра действия [44]. В схемах лечения упоминались местные антибиотики групп макролидов (азитромицин 15 мг/г), фторхинолонов (моксифлоксацин 0,5%, левофлоксацин 0,5%), а также амфениколов (хлорамфеникол 0,5%) [6, 24, 25, 28, 44]. Из глазных антисептиков использовались раствор гипохлорита натрия (НОС) 0,02%, глазные капли повидон-йода 0,6% и антисептик широкого спектра действия пиклоксидин [28, 44]. Современным антисептическим препаратом с действующим веществом пиклоксидин является препарат Окулярис Антисепт. Препарат обладает широким спектром действия, активен в отношении большинства наиболее распространенных возбудителей, в том числе с установленной множественной резистентностью. Высокий противомикробный потенциал дополняет производство препарата по технологии BFS (от англ. Blow-Fill-Seal — «выдувание — заполнение — запаивание»), за счет которой обеспечиваются асептические приготовление и розлив капель без участия человека в условиях высокого класса стерильности (А и В), что принципиально важно для офтальмологического препарата.

Необходимо добавить, что аномальная клиническая картина предполагаемого офтальмологического заболевания должна привлечь более пристальное внимание специалиста в части ее анализа в целом. Например, остро или постепенно развивающиеся ок-

клюзионные поражения ретинальных сосудов разной степени выраженности, имеющие не только одностороннюю, но и двустороннюю локализацию, требуют повышенной диагностической настороженности, особенно при внезапном сопутствующем появлении у пациента сильной головной боли, рвоты, головокружения. Подобное сочетание клинических офтальмологических и неврологических признаков может служить проявлением очагового неврологического дефицита, жизнеугрожающих поражений центральной нервной системы [45]. В связи с этим необходимо проведение расширенного диагностического поиска, а также консультаций смежных специалистов — невролога и кардиолога.

Профилактика

Американская академия офтальмологии еще в начале пандемии опубликовала список общих профилактических мер, которые должны быть приняты практикующими врачами-офтальмологами во избежание распространения инфекции. К ним относятся рекомендации ношения масок, закрывающих нос и рот, пациентами и медицинским персоналом, врачу при осмотре пациента рекомендовано также использование средств индивидуальной защиты в виде очков и специальных экранов, фиксируемых на щелевых лампах, для защиты глаз. Обязательны регулярное мытье рук, дезинфекция инструментов и поверхностей, имеющих потенциальный контакт с пациентом (предпочтительно использовать одноразовые устройства, если это возможно), а также ограничение проведения контактных диагностических процедур (контактная тонометрия, гониоскопия и т.д.). Целесообразно в целом придерживаться минимального протокола обследования, избегая дополнительных клинических тестов и исследований, если в них нет крайней необходимости.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic. *Acta Biomed.* 2020;91(1):157–160. <https://doi.org/10.23750/abm.v91i1.9397>
2. Belser JA, Rota PA, Tumpey TM. Ocular Tropism of Respiratory Viruses. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2013;77(1):144–156. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00058-12>
3. Loon S-C, Teoh SCB, Oon LLE, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(7):861–863. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.035931>
4. Tong T, Lai TS. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(3):392. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.054130>
5. Bonn D. SARS virus in tears? *Lancet Infect Dis.* 2004;4(8):480. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(04\)01093-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(04)01093-X)
6. Cheema M, Aghazadeh H, Nazari S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020;55(4):125–129. <https://doi.org/10.1016/j.cjco.2020.03.003>
7. Colavita F, Lapa D, Carletti F, et al. SARS-CoV-2 Isolation From Ocular Secretions of a Patient With COVID-19 in Italy With Prolonged Viral RNA Detection. *Ann Intern Med.* 2020;173(3):242–243. <https://doi.org/10.7326/M20-1176>
8. Pandey N, Kumar S, Kesar SD, et al. An Ophthalmological update for air-travellers during COVID-19. *Travel Med Infect Dis.* 2021;39:101955. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101955>
9. Hui KPY, Cheung M-C, Perera RAPM, et al. Tropism, replication competence, and innate immune responses of the coronavirus SARS-CoV-2 in human respiratory tract and conjunctiva: an analysis in ex-vivo and in-vitro cultures. *Lancet Respir Med.* 2020;8(7):687–695. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30193-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30193-4)

10. Napoli PE, Nioi M, d'Aloja E, Fossarello M. The Ocular Surface and the Coronavirus Disease 2019: Does a Dual 'Ocular Route' Exist? *J Clin Med*. 2020;9(5). <https://doi.org/10.3390/jcm9051269>
11. Al-Namaeh M. COVID-19 and conjunctivitis: a meta-analysis. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211003370. <https://doi.org/10.1177/25158414211003368>
12. Zhong Y, Wang K, Zhu Y, et al. Ocular manifestations in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2021;44:102191. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.102191>
13. La Distia Nora R, Putera I, Khalisha DF, Septiana I, Ridwan AS, Sitompul R. Are eyes the windows to COVID-19? Systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020;5(1):e000563. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2020-000563>
14. Aggarwal K, Aggarwal A, Jaiswal N, et al. Ocular surface manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2020;15(11):1-20. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241661>
15. Dos Santos Martins TG, Dos Santos Martins DG, Dos Santos Martins TG, Marinho P, Schor P. COVID 19 repercussions in ophthalmology: a narrative review. *Sao Paulo Med J*. 2021;139(5):535-542. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0113.R1.0504221>
16. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(6):748-751. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-316304>
17. Nayak B, Poddar C, Panigrahi MK, Tripathy S, Mishra B. Late manifestation of follicular conjunctivitis in ventilated patient following COVID-19 positive severe pneumonia. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(8):1675-1677. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1682_20
18. Hong N, Yu W, Xia J, Shen Y, Yap M, Han W. Evaluation of ocular symptoms and tropism of SARS-CoV-2 in patients confirmed with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. Published online April 2020. <https://doi.org/10.1111/aos.14445>
19. Sindhuja K, Lomi N, Asif MI, Tandon R. Clinical profile and prevalence of conjunctivitis in mild COVID-19 patients in a tertiary care COVID-19 hospital: A retrospective cross-sectional study. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(8):1546-1550. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1319_20
20. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575-578. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.1291>
21. Bostanci Ceran B, Ozates S. Ocular manifestations of coronavirus disease 2019. *Gräfe's Arch Clin Exp Ophthalmol = Albrecht von Graefes Arch für Klin und Exp Ophthalmol*. 2020;258(9):1959-1963. <https://doi.org/10.1007/s00417-020-04777-7>
22. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020;18(3):360-362. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2020.03.010>
23. Hutama SA, Aikaff FF, Intan RE, Maharani CD, Indriaswati L, Zuhri I. Recurrent keratoconjunctivitis as the sole manifestation of COVID-19 infection: A case report. *Eur J Ophthalmol*. Published online March 2021:11206721211006584. <https://doi.org/10.1177/11206721211006583>
24. Guo D, Xia J, Wang Y, Zhang X, Shen Y, Tong J-P. Relapsing viral keratoconjunctivitis in COVID-19: a case report. *Virol J*. 2020;17(1):97. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01370-6>
25. Navel V, Chiambaretta F, Duthell F. Haemorrhagic conjunctivitis with pseudomembranous related to SARS-CoV-2. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;19:100735. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100735>
26. Otaif W, Al Somali AI, Al Habash A. Episcleritis as a possible presenting sign of the novel coronavirus disease: A case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100917. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100917>
27. Méndez Mangana C, Barraquer Kargacin A, Barraquer RI. Episcleritis as an ocular manifestation in a patient with COVID-19. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(8):1056-1057. <https://doi.org/10.1111/aos.14484>
28. Mazzotta C, Giancipoli E. Anterior Acute Uveitis Report in a SARS-CoV-2 Patient Managed with Adjunctive Topical Antiseptic Prophylaxis Preventing 2019-nCoV Spread Through the Ocular Surface Route. *Int Med Case Rep J*. 2020;13:513-520. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S260252>
29. Landecho MF, Yuste JR, Gándara E, et al. COVID-19 retinal microangiopathy as an in vivo biomarker of systemic vascular disease? *J Intern Med*. 2021;289(1):116-120. <https://doi.org/10.1111/ijom.13156>
30. Marinho PM, Marcos AAA, Romano AC, Nascimento H, Belfort RJ. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10237):1610. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31014-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X)
31. Murchison AP, Sweid A, Dharia R, et al. Monocular visual loss as the presenting symptom of COVID-19 infection. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021;201:106440. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106440>
32. Sheth JU, Narayanan R, Goyal J, Goyal V. Retinal vein occlusion in COVID-19: A novel entity. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(10):2291-2293. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_2380_20
33. Walinjar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(11):2572-2574. https://doi.org/10.4103/10.4103/ijo.IJO_2575_20
34. Invernizzi A, Pellegrini M, Messenio D, et al. Impending Central Retinal Vein Occlusion in a Patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(8):1290-1292. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1807023>
35. Sharma A, Parachuri N, Kumar N, et al. Myths and truths of the association of retinal vascular occlusion with COVID-19. *Retina*. 2022;42(3):413-416. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000003371>
36. Gold DM, Galetta SL. Neuro-ophthalmologic complications of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Neurosci Lett*. 2021;742:135531. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135531>
37. Tisdale AK, Chwalisz BK. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(6):489-494. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000707>
38. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Vascular Damage May Mimic Retinitis and Optic Neuritis in COVID-19. *Curr Eye Res*. 2021;46(12):1934-1935. <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1896743>
39. Ramirez-Colombres M, Maenza CE, Rocchetti NS, et al. [COVID-19 and herpesvirus encephalitis]. *Rev Neurol*. 2022;74(8):280-283. <https://doi.org/10.33588/rn.7408.2021121>
40. Katz J, Yue S, Xue W. Herpes simplex and herpes zoster viruses in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci*. 2022;191(3):1093-1097. <https://doi.org/10.1007/s11845-021-02714-z>
41. Zis P, Stritsou P, Angelidakis P, Tavernarakis A. Herpes Simplex Virus Type 2 Encephalitis as a Cause of Ischemic Stroke: Case Report and Systematic Review of the Literature. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(2):335-339. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.002>
42. Haseeb AA, Solyman O, Abushanab MM, Abo Obai AS, Elhusseiny AM. Ocular Complications Following Vaccination for COVID-19: A One-Year Retrospective. *Vaccines*. 2022;10(2):342. <https://doi.org/10.3390/vaccines10020342>
43. Wang MTM, Niederer RL, McGhee CNJ, Danesh-Meyer H V. COVID-19 Vaccination and The Eye. *Am J Ophthalmol*. 2022;240:79-98. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2022.02.011>
44. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарёва А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):118-123. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604118>
45. Sugiyama Y, Tsuchiya T, Tanaka R, et al. Cerebral venous thrombosis in COVID-19-associated coagulopathy: A case report. *J Clin Neurosci*. 2020;79:30-32. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.038>

Поступила 02.09.2022

Received 02.09.2022

Принята к печати 17.10.2022

Accepted 17.10.2022

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2024 год



Годовая подписка на 2024 год:

- 3240 руб. печатная + online
- 2580 руб. только online

Подписка на полугодие:

- 1620 руб. печатная + online
- 1290 руб. только online

Периодичность 6 раз в год

**ПОДПИСКА
В ЛЮБОМ ОТДЕЛЕНИИ
СВЯЗИ ИЛИ ЧЕРЕЗ
ПОДПИСНЫЕ
АГЕНТСТВА**

- «Подписные издания» (каталог ФГУП «Почты России»), podpiska.pochta.ru, индекс ПМ005
- Агентство «Книга-Сервис», акс.ru, индекс 38809
- ООО «Урал-Пресс», ural-press.ru
- ООО «Прессинформ Сервис», presskiosk.ru
- ООО «Руспресса», (495) 369-11-22

АРХИВ НОМЕРОВ, А ТАКЖЕ ПОДПИСКА НА ДРУГИЕ ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА: WWW.MEDIASPHERA.RU

ДЛЯ ОФОРМЛЕНИЯ РЕДАКЦИОННОЙ ПОДПИСКИ ДЛЯ ФИЗИЧЕСКОГО ЛИЦА:



Откройте
онлайн-приложение
вашего банка
на своем
смартфоне



Выберите
опцию
«оплата
по qr-коду»



Наведите
камеру
телефона
на qr-код,
расположенный
ниже



В открывшейся
форме
заполните
необходимые
реквизиты*



Завершите
оплату
и направьте
чек по адресу
[ZAKAZ@MEDIASPHERA.RU](mailto:zakaz@mediasphera.ru)

* у каждого банка свои требования, где-то требуется указать только сумму, а где-то необходимо заполнить ФИО, сумму и назначение платежа «подписка на журнал Вестник офтальмологии»



ООО "ИЗДАТЕЛЬСТВО МЕДИА СФЕРА"
ИНН/КПП 7713757540/771301001
ОГРН/ОКПО 1127747150310/40081528
Расчетный счет 40702810738050101846
в ПАО СБЕРБАНК, БИК 044525225
Корр. счет: 30101810400000000225
Юр. адрес: 127434, г. Москва, Дмитровское ш.,
д. 25, к. 1, эт. 1, помещ. XXIII, комн. 10, оф. 4

Микроинвазивная хирургия глаукомы

© Т.А. ХАЛИЛОВА¹, А.А. ЗАЙЦЕВА², А.И. КОВЕШНИКОВ²

¹ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

РЕЗЮМЕ

Глаукома — это тяжелое быстро прогрессирующее заболевание, которое приводит к слепоте у 20% пациентов при отсутствии должного лечения. По мнению Всемирной глаукомной ассоциации, это заболевание является наиболее социально значимым в современной офтальмологии и требует поиска новых и действенных методов лечения. Проведен анализ результатов исследований и обзоров статей по данному вопросу. Рассматриваются как консервативная терапия, так и хирургические методы лечения. Подробно разбираются современные методы микроинвазивной хирургии глаза, активно используемые в клинической практике. Приведены показания для того или иного вида вмешательства, а также описаны достигаемый в результате процедуры эффект и возможные осложнения. Сделаны выводы о возможности использования этих процедур в широкой клинической практике.

Ключевые слова: микроинвазивная хирургия, глаукома, эндоциклофотокоагуляция, iStent, Hydrus, CyPass, XEN Gel.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Халилова Т.А. — e-mail: khalilovatelli@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1320-5756>

Зайцева А.А. — e-mail: kiralary@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2111-8919>

Ковешников А.И. — e-mail: koveshnikov@tvergma.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1727-8952>

Автор, ответственный за переписку: Халилова Т.А. — e-mail: khalilovatelli@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Халилова Т.А., Зайцева А.А., Ковешников А.И. Микроинвазивная хирургия глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):90–95. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905190>

Micro-invasive glaucoma surgery

© Т.А. KHALILOVA¹, А.А. ZAITSEVA², А.И. KOVESHNIKOV²

¹S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye microsurgery", Moscow, Russia;

²Tver State Medical University, Tver, Russia

ABSTRACT

Glaucoma is a severe, rapidly progressing disease that in the absence of proper treatment leads to blindness in 20% of patients. According to the World Glaucoma Association, this disease is the most socially significant in modern ophthalmology and requires searching for new and effective methods of treatment. This article presents the results of research and reviews on this issue, considers both conservative therapy and surgical methods of treatment, analyzes in detail modern methods of micro-invasive eye surgery actively used in clinical practice. The article also describes indications for a various types of interventions, as well as the effect achieved by them and the possible complications, and presents the conclusions about the possibility of using these procedures in wide clinical practice.

Keywords: micro-invasive surgery, glaucoma, ECFC, iStent, Hydrus, CyPass, XEN Gel.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Khalilova T.A. — e-mail: khalilovatelli@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-1320-5756>

Zaitseva A.A. — e-mail: kiralary@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2111-8919>

Koveshnikov A.I. — e-mail: koveshnikov@tvergma.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1727-8952>

Corresponding author: Khalilova T.A. — e-mail: khalilovatelli@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Khalilova TA, Zaitseva AA, Koveshnikov AI. Micro-invasive glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):90–95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905190>

Глаукома — это заболевание, представляющее собой хроническую прогрессирующую оптическую нейропатию, характеризующуюся необратимой потерей зрительных функций. На 2021 г. во всем мире распространенность данной патологии оценивается

в 3,5% населения в возрасте от 40 до 80 лет. По частоте случаев снижения зрения она уступает только катаракте [1, 2].

Слепота при глаукоме встречается у 2% населения мира. В России за 2016 г. она составила 8,3%

в структуре общей заболеваемости по классу болезней глаза и его придаточного аппарата среди взрослого населения [3]. Одной из наиболее распространенных форм этого заболевания является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ), которая представляет собой сложное наследственное заболевание, характеризующееся прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки, экскавацией диска зрительного нерва и сужением полей зрения вплоть до полной слепоты в терминальной стадии [4–6]. По статистическим прогнозам, общее число пациентов с этим диагнозом будет увеличиваться, при этом более чем у половины из них будет наблюдаться именно эта форма заболевания [2, 7].

Цель хирургического лечения глаукомы — создание новых путей оттока водянистой влаги; предпочтением отдается синустрабекулэктомии. Однако следует отметить, что манипуляции такого рода травматичны для глаза и могут привести ко множеству осложнений. Чрезмерная фильтрация внутриглазной жидкости (ВГЖ) в раннем послеоперационном периоде ведет к гипотензии и дальнейшей отслойке сетчатки, если не были вовремя предприняты меры по предотвращению этого состояния. Фиброз тканей в позднем послеоперационном периоде приводит к закупорке отводящих путей и повторному повышению уровня внутриглазного давления (ВГД) [8, 9]. Для решения этих проблем изобретены различные микрошунты и устройства, позволяющие контролировать уровень ВГД. Их размеры и механизм действия позволяют проводить вмешательства доступом *ab interno*. Доступ через роговичный разрез считается основным критерием, согласно которому определяется, относится ли та или иная операция к минимально инвазивной хирургии глаукомы (МИГХ) или нет. Такой доступ обладает рядом преимуществ, одно из которых заключается в сохранении целостности конъюнктивы. Выраженность воспаления, появление фиброза обратно пропорциональны размеру интраоперационной травмы, т.е. чем менее травматична была операция, тем быстрее произойдет восстановление глаза после вмешательства [10].

Цель настоящего обзора оценить возможность снижения уровня ВГД до целевых значений у пациентов с установленным диагнозом глаукомы с использованием технологий минимально инвазивной хирургии и рассмотреть современные технологии для проведения данной процедуры.

Был проведен анализ актуальных публикаций российских и зарубежных авторов за последние 5 лет из открытой базы данных PubMed. В анализ вошли материалы, содержащие информацию о современных устройствах, используемых для проведения процедур МИГХ, а также материалы, описывающие эффективность снижения уровня ВГД, стойкость эффекта, возможные побочные явления. Отмечены

категории пациентов, которым показаны такие методы лечения.

Основная задача лечения глаукомы — снижение уровня ВГД. Для достижения целевых значений ВГД традиционно используются консервативные методы лечения (гипотензивные препараты в виде глазных капель), а также хирургические методы, к которым относятся: фистулизирующие (проникающие) операции — трабекулотомия, трабекулэктомия, имплантация шунта для создания альтернативного пути оттока ВГЖ, а также нефистулизирующие (непроникающие) антиглаукоматозные операции, выполняемые с использованием лазерных технологий (например, трабекулопластика, циклоабляция) [11].

В 1830 г. W. Mackenzie впервые предложил склеростомию как метод хирургического лечения глаукомы. В 1856 г. Albrecht von Graefe выполнил секторальную иридэктомию, недостатком которой стал нестойкий гипотензивный эффект, что способствовало поискам других методов хирургических вмешательств. Основоположителем дренажной хирургии является Louis de Wecker, имплантировавший золотую проволоку в ткани глаза в 1894 г. В 1909 г. Elliot описал корнеосклеральную трепанацию, которую позже Cairns выполнил под склеральным лоскутом, обращенным основанием дистально от лимба, назвав новое вмешательство трабекулэктомией. Именно эта операция в модификации Watson стала золотым стандартом глаукомной хирургии. С тех пор хирургия глаукомы претерпела много изменений и сейчас следует в направлении МИГХ [3].

Основной задачей МИГХ, как и традиционных методов лечения, является снижение ВГД. Для этого существует несколько подходов: операции с использованием имплантируемых устройств (например, микрошунтов), операции с применением специального микрохирургического оборудования, хирургические вмешательства без использования имплантов или специального оборудования [12]. Устройства, применяемые в МИГХ, снижают уровень ВГД тремя путями: 1) формирование искусственного канала для оттока в шлеммов канал в обход трабекулярной сети; 2) увеличение оттока ВГЖ по увеосклеральному, субарахноидальному путям; 3) усиление оттока в субконъюнктивальное пространство [13].

К операциям с использованием специального микрохирургического оборудования относится эндоциклофотокоагуляция (ЭЦФК). Такой метод впервые представил Martin Uram в 1992 г. ЭЦФК используется в сочетании с фактоэмульсификацией (ФЭ). Она показана пациентам как с открытоугольной, так и с закрытоугольной глаукомой на начальной, развитой стадиях, пациентам с рефрактерной глаукомой, а также тем, кому противопоказаны фильтрующие операции, и для улучшения эффекта дренажных операций. Суть метода заключается в селективной деструкции цилиарных отростков для уменьшения

количества вырабатываемой ВГЖ, что позволяет снизить уровень ВГД и приостановить прогрессирование глаукомы [14]. Такая процедура проводится под эндоскопическим контролем с использованием системы Endo Optiks E2 производства Endo Optiks Inc, Little Silver (США). Она оснащена источником света и видеокамерой, эндоскопическими наконечниками, а также диодным лазером, необходимым для непосредственного проведения процедуры ЭЦФК. Такое оборудование дает возможность коагулировать цилиарные отростки по окружности на 360°, не затрагивая окружающие мышцы и ткани и не разрушая большой объем цилиарных отростков по сравнению с лазерной трансклеральной циклофотокоагуляцией (ЦФК), при которой нет визуализации оперируемых структур [15]. Доступ к цилиарным отросткам производится лимбальным доступом или трансклериальным доступом *pars plana*. Последний вид доступа почти не используется, так как требует предшествующей или одновременной витрэктомии, однако он может быть предпочтительным при наличии линзы в передней камере глаза или при афакичном глазе с задними синехиями, которые ограничивают доступ к цилиарной борозде. Один разрез позволяет навести лазер на цилиарные отростки на 270°, а два разреза охватывают все 360° ресничного тела [16]. В ходе исследования, проведенного на глазах 5824 добровольцев после перенесенной ЭЦФК, установлены следующие осложнения: скачки ВГД — 14,5%; кровоотечение — 3,8%, серозный хориоидальный выпот — 0,38%, отслойка сетчатки — 0,27%, потеря зрения более чем на две строки таблицы — 1,03%. Обзор клинических результатов и побочных эффектов ЭЦФК в сравнении с трансклеральной ЦФК показал, что частота случаев потери зрения, гипотензии и туберкулеза глаз выше при использовании трансклеральной ЦФК [17, 18].

На сегодняшний день широко используются фистулизирующие операции, позволяющие создать новый путь оттока водянистой влаги. Основным видом таких операций в хирургии глаукомы является трабекулотомия. Традиционно она выполняется из доступа *ab externo* с созданием склерального лоскута, однако за последние годы возможности данного вида лечения глаукомы расширились с внедрением в практику методов МИГХ [19]. Выполнение операции из доступа *ab interno* стало возможно благодаря устройству Trabectome, изобретенному в 2002 г. группой калифорнийских исследователей. Эта технология была введена в офтальмологическую практику компанией NeoMedix, Inc. (США) и получила одобрение Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) в 2004 г. [20]. Устройство состоит из сменного наконечника и центральной консоли, содержащей электрокаутер и систему для ирригации-аспирации. Суть метода заключается в разрушении трабекуляр-

ной сети и части шлеммова канала с его расширением электрокаутером, далее проводится промывание передней камеры глаза аспирационно-ирригационной системой. Все манипуляции осуществляются через роговичный разрез длиной 1,7 мм под прямым гониоскопическим контролем. Такая операция показана пациентам с открытоугольной глаукомой (ОУГ) на ранней стадии, в том числе детям старше 3 лет и подросткам, а также при глаукоме у пожилых пациентов [21]. Этот вид МИГХ имеет ряд преимуществ перед классической трабекулотомией: безопасность выполнения операции выше, так как для формирования доступа необходим меньший разрез, при котором не затрагиваются конъюнктивы и склера, из-за чего значительно реже возникает индуцированный послеоперационный астигматизм. При использовании методики Trabectome в различных вариациях трабекулотомия может проводиться на 360° (для сравнения: традиционная трабекулотомия — только на 90–120°). Гипотензивный эффект такой операции в среднем составляет 18–40%, средние значения ВГД — $15,4 \pm 3,1$ мм рт.ст. [22]. Также в 40% случаев снижается частота применения местных гипотензивных препаратов. Самым частым осложнением является переходящая гифема из-за ретроградного поступления крови [23].

Одним из первых изобретений в области МИГХ, использованным на пациентах с ОУГ, стал трабекулярный микрошунт iStent (Glaukos Corporation, США). Механизм действия устройства заключается в прямом оттоке ВГЖ из передней камеры глаза в шлеммов канал, за счет чего усиливается ее отток в коллекторные каналы и дистально расположенные водяные вены, в результате чего снижается ВГД. Он устанавливается доступом *ab interno* через лимбальный разрез [24]. На сегодняшний день изобретен микрошунт второго поколения — iStent inject, который отличается отсутствием изгиба, более коротким корпусом и наличием четырех боковых отверстий, что упрощает технику проведения операции и позволяет имплантировать микрошунт непосредственно в шлеммов канал [25]. Устройство первого поколения было одобрено FDA в 2012 г., а второго — в 2018 г. для применения у пациентов с ПОУГ в сочетании с ФЭ. В ряде исследований была доказана эффективность имплантации микрошунта iStent без ФЭ, в результате чего достигалось стойкое снижение уровня ВГД и необходимость назначения местных гипотензивных препаратов после операции пациентам уменьшалась. Также отмечается эффективность установки нескольких микрошунтов: чем больше устройств было имплантировано, тем большее снижение уровня ВГД достигалось [26–36]. Средние значения ВГД через 12 мес после операции составляют $15,7 \pm 3,7$ мм рт.ст. у 40% пациентов. Около 25% глаз требуют дополнительного снижения с применением местных гипотензивных препаратов [37, 38].

Еще одним приспособлением для непосредственного отвода ВГЖ из передней камеры в шлеммов канал является трабекулярный микрошунт Hydrus (Ivantis, Inc., США). Это гибкое устройство, выполненное из сплава никеля с титаном — нитинола, обладающего биосовместимостью с тканями глаза, эластичностью и памятью формы. Имеет длину 8 мм и форму полумесяца, устанавливается через роговичный разрез под прямым гониоскопическим контролем [39]. Микрошунт Hydrus одобрен FDA в 2018 г. для использования в сочетании с ФЭ на глазах с ПОУГ. Механизм действия микрошунта при его имплантации сходен с таковым устройства iStent, однако Hydrus больше расширяет шлеммов канал, создавая возможность для оттока большего количества ВГЖ в коллекторные каналы [13]. В исследованиях доказана эффективность имплантации микрошунта в сочетании с ФЭ для достижения целевого уровня ВГД: среднее значение ВГД через 3 года после операции составляло $18,3 \pm 4,0$ мм рт.ст. У 55,8% пациентов этот уровень поддерживается без местного использования гипотензивных препаратов [40–42].

Помимо возможности отведения ВГЖ в шлеммов канал существует вариант снижения уровня ВГД путем ее отвода по увеосклеральному пути [43]. Субарахноидальный шунт CyPass (Transcend Medical, США) или CyPass Micro-Stent (Alcon, США) устанавливается способом *ab interno* под гониоскопическим контролем и входит в категорию устройств для МИГХ. Устройство сделано из полиамида, дистальный конец которого устанавливается в переднюю камеру глаза, откуда ВГЖ поступает по перфорированному по всей длине корпусу в субарахноидальное пространство [44]. Установка шунта CyPass может производиться как в качестве отдельной процедуры, так и в сочетании с ФЭ со снижением уровня ВГД примерно на 30% в обоих случаях и без значительных побочных эффектов [45, 46]. В исследованиях доказано, что имплантация устройства CyPass снижает уровень ВГД в большей степени, чем имплантация одного микрошунта iStent, в то же время использование микрошунта iStent уменьшает потребность в применении местных гипотензивных препаратов у большего количества пациентов. Стабильные цифры ВГД после операции держатся от 12 до 24 мес, после чего эффект от проведенной процедуры постепенно снижается [47]. В 2016 г. FDA одобрило микрошунт CyPass для лечения пациентов с ОУГ от незначительной до умеренной степени тяжести в сочетании с ФЭ, однако при изучении безопасности этого устройства (исследование COMPASS-XT) было доказано увеличение потери эндотелиальных клеток, вследствие чего устройство CyPass было отозвано с мирового рынка в 2018 г. [48–52].

В ноябре 2016 г. было получено одобрение FDA еще для одного устройства, предназначенного для лечения прогрессирующей ОУГ от легкой до умеренной степени, не поддающейся коррекции местными гипотензивными препаратами, — XEN Gel Stent (Allergan

PLC, Ирландия), которое устанавливается как в сочетании с ФЭ, так и самостоятельно [53]. Устройство имплантируется способом *ab interno*, оно сделано из перекрестно связанного с глутаральдегидом желатина, который набухает после установки и становится гибким, что предотвращает его смещение и обеспечивает фиксацию в заданном положении [54]. Механизм действия импланта основан на создании пути оттока ВГЖ из передней камеры глаза в субконъюнктивальное пространство с формированием фильтрационной подушки. Было установлено снижение уровня ВГД через 12 мес до 13–16 мм рт.ст. у 25–56% пациентов [55]. Во всех случаях уменьшилось количество больных, получающих местную гипотензивную терапию. Наиболее частыми послеоперационными осложнениями являются: переходящая гипотензия — 3%, появление хориоидального выпота, хориоидальных складок — 1,5%, гифема — 1,9%, положительная проба Зейделя — 1,1%, злокачественная глаукома — 0,4% и отслойка сетчатки — 0,1% случаев [56, 57]. При установке XEN Gel используют митомицин С для профилактики фиброза. Помимо профилактики избыточного рубцевания, инъекция митомицина С помогает раздвинуть ткани и способствует лучшему оттоку ВГЖ сразу после имплантации стента [58–60].

Заключение

Внедрение в широкую клиническую практику процедур МИГХ позволило усовершенствовать хирургическое лечение начальной и развитой глаукомы. Неоспоримым преимуществом является возможность осуществления доступа *ab interno*. Это не влияет на результат операции, но обеспечивает более высокий профиль безопасности в отличие от традиционных фистулизирующих операций. Следует отметить, что современные процедуры МИГХ дают меньший гипотензивный эффект, чем трабекулэктомия или имплантация дренажей, следовательно, они не подходят для лечения пациентов с далекозашедшей стадией глаукомы. Именно поэтому на сегодняшний день процедуры МИГХ занимают промежуточное положение между консервативным и традиционным хирургическим методами лечения глаукомы.

Несмотря на все многообразие существующих сегодня устройств и методов их имплантации, все еще нет такого, которое можно было бы использовать во всех случаях глаукомы. Достигнуты хорошие результаты, доказывающие эффективность этого метода, однако частота послеоперационных осложнений, а также непродолжительность и недостаточность гипотензивного эффекта все еще требуют активного поиска и разработки более приемлемых устройств для МИГХ.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bua S, Supuran CT. Diagnostic markers for glaucoma: a patent and literature review (2013–2019). *Expert Opin Ther Pat*. 2019;29(10):829–839. <https://doi.org/10.1080/13543776.2019.1667336>
- Kang JM, Tanna AP. Glaucoma. *Med Clin North Am*. 2021;105(3):493–510. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2021.01.004>
- Фролов М.А., Фролов А.М., Казакова К.А., Роскокоха И.В., Гринько М.А. Микроинвазивная дренажная хирургия глаукомы. *Точка зрения. Восток—Запад*. 2019;(2):108–111.
- Frolov MA, Frolov AM, Kazakova KA, Roskokokha IV, Grin'ko MA. Microinvasive drainage surgery for glaucoma. *Tochka zreniya. Vostok—Zapad*. 2019;(2):108–111. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2019-2-108-111>
- Evangelho K, Mogilevskaia M, Losada-Barragan M, Vargas-Sanchez JK. Pathophysiology of primary open-angle glaucoma from a neuroinflammatory and neurotoxicity perspective: a review of the literature. *Int Ophthalmol*. 2019;39(1):259–271. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0795-9>
- Balikov DA, Jacobson A, Prasov L. Glaucoma Syndromes: Insights into Glaucoma Genetics and Pathogenesis from Monogenic Syndromic Disorders. *Genes (Basel)*. 2021;12(9):1403. <https://doi.org/10.3390/genes12091403>
- McMonnies CW. Glaucoma history and risk factors. *J Optom*. 2017;10(2):71–78. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.02.003>
- He S, Stankowska DL, Ellis DZ, Krishnamoorthy RR, Yorio T. Targets of Neuroprotection in Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2018;34(1–2):85–106. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0041>
- Петров С.Ю. Современный взгляд на глаукому нормального давления. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):57–64.
- Petrov S. Modern view on normal-tension glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(6):57–64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalima202013606157>
- Davids AM, Pahlitzsch M, Boeker A, et al. iStent inject as a reasonable alternative procedure following failed trabeculectomy? *Eur J Ophthalmol*. 2018;28(6):735–740. <https://doi.org/10.1177/1120672117747010>
- Nichani P, Popovic MM, Schlenker MB, Park J, Ahmed IIK. Micro-Invasive Glaucoma Surgery: A Review of 3476 Eyes. *Surv Ophthalmol*. 2020; S0039-6257(20)30135-1. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.09.005>
- Schuster AK, Erb C, Hoffmann EM, Dietlein T, Pfeiffer N. The Diagnosis and Treatment of Glaucoma. *Dtsch Arztebl Int*. 2020;117(13):225–234. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2020.0225>
- Rosdahl JA, Gupta D. Prospective Studies of Minimally Invasive Glaucoma Surgeries: Systematic Review and Quality Assessment. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:231–243. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S239772>
- Samet S, Ong JA, Ahmed IIK. Hydrus microstent implantation for surgical management of glaucoma: a review of design, efficacy and safety. *Eye Vis (Lond)*. 2019;6:32. <https://doi.org/10.1186/s40662-019-0157-y>
- Smith M, Byles D, Lim LA. Phacoemulsification and endocyclophotocoagulation in uncontrolled glaucoma: Three-year results. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(9):1097–1102. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.06.025>
- Kasahara M, Shoji N. Effectiveness and limitations of minimally invasive glaucoma surgery targeting Schlemm's canal. *Jpn J Ophthalmol*. 2021; 65(1):6–22. <https://doi.org/10.1007/s10384-020-00781-w>
- Feinstein MA, Lee JH, Amoozgar B, et al. Comparison between pars plana and anterior endoscopic cyclophotocoagulation for the treatment of glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(6):766–773. <https://doi.org/10.1111/ceo.13501>
- Ndulue JK, Rahmatnejad K, Sanvicente C, Wizov SS, Moster MR. Evolution of Cyclophotocoagulation. *J Ophthalmic Vis Res*. 2018;13(1):55–61. https://doi.org/10.4103/jovr.jovr_190_17
- Yap TE, Zollet P, Husein S, Murad MMM, Ameen S, Crawley L, Bloom PA, Ahmed F. Endocyclophotocoagulation combined with phacoemulsification in surgically naive primary open-angle glaucoma: three-year results. *Eye (Lond)*. 2021 Sep 15. <https://doi.org/10.1038/s41433-021-01734-4>
- Omoto T, Sugiura A, Fujishiro T, et al. Twelve-month surgical outcome and prognostic factors of stand-alone ab interno trabeculotomy in Japanese patients with open-angle glaucoma. *PLoS One*. 2021;16(1):e0245015. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0245015>
- Smith BL, Ellyson AC, Kim WI. Trabectome-Initiated Gonioscopy-Assisted Transluminal Trabeculotomy. *Mil Med*. 2018;183(suppl 1):146–149. <https://doi.org/10.1093/milmed/usx174>
- Tojo N, Otsuka M, Hayashi A. Comparison of trabectome and microhook surgical outcomes. *Int Ophthalmol*. 2021;41(1):21–26. <https://doi.org/10.1007/s10792-020-01548-5>
- Moghim S, Hamzeh N, Mohammadi M, Khatibi N, Bowd C, Weinreb RN. Combined glaucoma and cataract surgery: Comparison of viscocanalostomy, endocyclophotocoagulation, and ab interno trabeculectomy. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(5):557–565. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.03.024>
- Tanito M, Matsuo M. Ab-interno trabeculotomy-related glaucoma surgeries. *Taiwan J Ophthalmol*. 2019;9(2):67–71. https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_38_19
- Chen YY, Lai YJ, Yen YF, Huang LY. Use of iStent as a Standalone Operation in Patients with Open-Angle Glaucoma. *J Ophthalmol*. 2020;2020: 8754730. <https://doi.org/10.1155/2020/8754730>
- Hooshmand J, Rothschild P, Allen P, Kerr NM, Vote BJ, Toh T. Minimally invasive glaucoma surgery: Comparison of iStent with iStent inject in primary open angle glaucoma. *Clin Exp Ophthalmol*. 2019;47(7):898–903. <https://doi.org/10.1111/ceo.13526>
- Le JT, Bicket AK, Wang L, Li T. Ab interno trabecular bypass surgery with iStent for open-angle glaucoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3): CD012743. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012743.pub2>
- Salimi A, Watt H, Harasymowycz P. Three-Year Outcomes of Second-generation Trabecular Micro-bypass Stents (iStent inject) With Phacoemulsification in Various Glaucoma Subtypes and Severities. *J Glaucoma*. 2021;30(3): 266–275. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001716>
- Ferguson T, Swan R, Ibach M, Schweitzer J, Sudhagoni R, Berdahl JP. Evaluation of a Trabecular Microbypass Stent With Cataract Extraction in Severe Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27(1):71–76. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000825>
- Ferguson TJ, Swan RJ, Bleeker A, Dockter Z, Karpuk KL, Schweitzer J, Ibach M, Berdahl JP. Trabecular microbypass stent implantation in pseudo-exfoliative glaucoma: long-term results. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(9): 1284–1289. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000243>
- Fechtner RD, Voskanyan L, Vold SD, et al. Five-Year, Prospective, Randomized, Multi-Surgeon Trial of Two Trabecular Bypass Stents versus Prostaglandin for Newly Diagnosed Open-Angle Glaucoma. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2(3):156–166. <https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.03.004>
- Katz LJ, Erb C, Carceller Guillaumet A, et al. Long-term titrated IOP control with one, two, or three trabecular micro-bypass stents in open-angle glaucoma subjects on topical hypotensive medication: 42-month outcomes. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:255–262. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S152268>
- Chang DF, Donnenfeld ED, Katz LJ, et al. Efficacy of two trabecular micro-bypass stents combined with topical travoprost in open-angle glaucoma not controlled on two preoperative medications: 3-year follow-up. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:523–528. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S121041>
- Samuelson TW, Sarkisian SR Jr, Lubeck DM, et al. Prospective, Randomized, Controlled Pivotal Trial of an Ab Interno Implanted Trabecular Micro-Bypass in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: Two-Year Results. *Ophthalmology*. 2019;126(6):811–821. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.03.006>
- Berdahl J, Voskanyan L, Myers JS, Katz LJ, Samuelson TW. iStent inject trabecular micro-bypass stents with topical prostaglandin as standalone treatment for open-angle glaucoma: 4-year outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48(6):767–774. <https://doi.org/10.1111/ceo.13763>
- Hengerer FH, Auffarth GU, Riffel C, Conrad-Hengerer I. Second-Generation Trabecular Micro-Bypass Stents as Standalone Treatment for Glaucoma: A 36-Month Prospective Study. *Adv Ther*. 2019;36(7):1606–1617. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-00984-9>

36. Guedes RAP, Gravina DM, Lake JC, Guedes VMP, Chaoubah A. Intermediate Results of iStent or iStent inject Implantation Combined with Cataract Surgery in a Real-World Setting: A Longitudinal Retrospective Study. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(1):87-100. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0166-x>
37. Dick HB, Schultz T, Gerste RD. Miniaturization in Glaucoma Monitoring and Treatment: A Review of New Technologies That Require a Minimal Surgical Approach. *Ophthalmol Ther*. 2019;8(1):19-30. <https://doi.org/10.1007/s40123-019-0161-2>
38. Popovic M, Campos-Moller X, Saheb H, Ahmed IIK. Efficacy and Adverse Event Profile of the iStent and iStent Inject Trabecular Micro-bypass for Open-angle Glaucoma: A Meta-analysis. *J Curr Glaucoma Pract*. 2018;12(2):67-84. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10008-1248>
39. Samuelson TW, Chang DF, Marquis R, et al. A Schlemm Canal Microstent for Intraocular Pressure Reduction in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract: The HORIZON Study. *Ophthalmology*. 2019;126(1):29-37. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.012>
40. Laspas P, Garcia-Feijoo J, Martinez-de-la-Casa JM, et al. Three-Year Results of Hydrus Microstent with Phacoemulsification. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2(6):440-442. <https://doi.org/10.1016/j.ogla.2019.08.006>
41. Ahmed IIK, Fea A, Au L, et al. A Prospective Randomized Trial Comparing Hydrus and iStent Microinvasive Glaucoma Surgery Implants for Standalone Treatment of Open-Angle Glaucoma: The COMPARE Study. *Ophthalmology*. 2020;127(1):52-61. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.034>
42. Laroche D, Nkrumah G, Ng C. Real-world efficacy of the Hydrus microstent in Black and Afro-Latinx patients with glaucoma: a retrospective study. *Ther Adv Ophthalmol*. 2020;12:2515841420964311. <https://doi.org/10.1177/2515841420964311>
43. Figus M, Posarelli C, Passani A, et al. The supraciliary space as a suitable pathway for glaucoma surgery: Ho-hum or home run? *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):828-837. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.05.002>
44. Yook E, Vinod K, Panarelli JF. Complications of micro-invasive glaucoma surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(2):147-154. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000457>
45. Ahmed IIK, Rhee DJ, Jones J, Singh IP, Radcliffe N, Gazzard G, Samuelson TW, Ong J, Singh K; HORIZON Investigators. Three-Year Findings of the HORIZON Trial: A Schlemm Canal Microstent for Pressure Reduction in Primary Open-Angle Glaucoma and Cataract. *Ophthalmology*. 2021;128(6):857-865. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.11.004>
46. Fili S, Seddig S, Papadopolou E, Kohlhaas M. 1-Jahres-Ergebnisse nach Cypass-Implantation [One-year results after Cypass implantation]. *Ophthalmologie*. 2019;116(5):447-455. <https://doi.org/10.1007/s00347-018-0745-6>
47. Gabbay IE, Ruben S. CyPass Micro-Stent Safety and Efficacy at One Year: What Have We Learned? *J Curr Glaucoma Pract*. 2019;13(3):99-103. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10078-1264>
48. Mahdavi Fard A, Patel SP, Pourafkari L, Nader ND. Comparing iStent versus CyPass with or without phacoemulsification in patients with glaucoma: a meta-analysis. *Ther Adv Chronic Dis*. 2019;10:2040622318820850. <https://doi.org/10.1177/2040622318820850>
49. García Feijoo J, Denis P, Hirneib C, et al. A European Study of the Performance and Safety of MINject in Patients With Medically Uncontrolled Open-angle Glaucoma (STAR-II). *J Glaucoma*. 2020;29(10):864-871. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001632>
50. Lass JH, Benetz BA, He J, et al. Corneal Endothelial Cell Loss and Morphometric Changes 5 Years after Phacoemulsification with or without CyPass Micro-Stent. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:211-218. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.07.016>
51. Reiss G, Clifford B, Vold S, et al. Safety and Effectiveness of CyPass Supraciliary Micro-Stent in Primary Open-Angle Glaucoma: 5-Year Results from the COMPASS XT Study. *Am J Ophthalmol*. 2019;208:219-225. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.07.015>
52. Schoelles KJ, Anton A, Auw-Haedrich C. Chronic Granulomatous Inflammation after CyPass Implantation. *Ocul Oncol Pathol*. 2020;6(4):259-264. <https://doi.org/10.1159/000505491>
53. Fea AM, Durr GM, Marolo P, Malinverni L, Economou MA, Ahmed I. XEN Gel Stent: A Comprehensive Review on Its Use as a Treatment Option for Refractory Glaucoma. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1805-1832. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S178348>
54. Green W, Lind JT, Sheybani A. Review of the Xen Gel Stent and InnFocus MicroShunt. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(2):162-170. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000462>
55. Buffault J, Baudouin C, Labbé A. XEN Gel Stent for management of chronic open angle glaucoma: A review of the literature. *J Fr Ophtalmol*. 2019;42(2):37-46. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.12.002>
56. Schlenker MB, Gulamhusein H, Conrad-Hengerer I, et al. Efficacy, Safety, and Risk Factors for Failure of Standalone Ab Interno Gelatin Microstent Implantation versus Standalone Trabeculectomy. *Ophthalmology*. 2017;124(11):1579-1588. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.05.004>
57. Mansouri K, Guidotti J, Rao HL, et al. Prospective Evaluation of Standalone XEN Gel Implant and Combined Phacoemulsification-XEN Gel Implant Surgery: 1-Year Results. *J Glaucoma*. 2018;27(2):140-147. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000858>
58. Khaw PT, Bouremel Y, Brocchini S, Henein C. The control of conjunctival fibrosis as a paradigm for the prevention of ocular fibrosis-related blindness. «Fibrosis has many friends». *Eye (Lond)*. 2020;34(12):2163-2174. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-1031-9>
59. Gillmann K, Mansouri K. Minimally Invasive Glaucoma Surgery: Where Is the Evidence? *Asia Pac J Ophthalmol* (Phila). 2020;9(3):203-214. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000294>
60. Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламзова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(3):96-102. Petrov SIu, Vosturkhin SV, Aslamazova AE, Sherstneva LV. Modern methods of minimally invasive glaucoma surgery. *Vestnik oftal'mologii*. 2016;132(3):96-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132396-102>

Поступила 23.02.2022

Received 23.02.2022

Принята к печати 12.07.2022

Accepted 12.07.2022

Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Способы оценки прогрессирования

© В.П. ЕРИЧЕВ¹, А.А. АНТОНОВ¹, А.А. ВИТКОВ¹, Л.А. ГРИГОРЯН²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней имени М.М. Краснова», Москва, Россия;

²MedTech Инновация, Инновационный центр, Технопарк «Сколково», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Существует несколько способов оценки прогрессирования по данным статической периметрии. Чаще всего офтальмологи оценивают стабильность зрительных функций вручную при сравнении нескольких протоколов исследования. Преимуществами клинической оценки считаются простота выполнения и возможность интерпретации данных любых приборов. Основным недостатком такого способа является его субъективность.

В настоящее время в периметрах Humphrey Field Analyzer и Octopus доступно большое число автоматизированных способов оценки прогрессирования заболевания. Анализ событий позволяет выявить прогрессирование глаукомы в момент обследования с учетом возможных физиологических колебаний светочувствительности. Анализ тренда периметрических индексов дает возможность оценить скорость прогрессирования глаукомы и предположить динамику состояния зрительных функций в течение следующих пяти лет. Эти методы оценки прогрессирования обладают своими преимуществами и недостатками и не могут считаться идеалом.

Активно исследуются и разрабатываются поточечный и кластерный анализ тренда, которые обладают большей чувствительностью при ранней глаукоме. Данные методы обладают большим потенциалом, хотя пока недостаточно доступны в клинической практике.

Ключевые слова: глаукома, статическая периметрия, структурно-функциональная корреляция, периметрические дефекты, ранняя диагностика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Еричев В.П. — e-mail: v.erichev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6842-7164>

Антонов А.А. — e-mail: niigb.antonov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

Витков А.А. — e-mail: avitkov.niigb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

Григорян Л.А. — e-mail: lgnatural@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5610-4421>

Автор, ответственный за переписку: Витков А.А. — e-mail: avitkov.niigb@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А., Григорян Л.А. Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Способы оценки прогрессирования. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):96–104. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313905196>

Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Assessment of disease progression

© V.P. ERICHEV¹, A.A. ANTONOV¹, A.A. VITKOV¹, L.A. GRIGORYAN²

¹Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²MedTech Innovation, Skolkovo Research Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

There are several ways to assess glaucoma progression using standard automated perimetry. Most often, ophthalmologists evaluate the stability of visual functions manually when comparing several study protocols. The advantages of clinical assessment are ease of implementation and the ability to interpret data from any device. The main disadvantage of this method is its subjectivity.

There are many available automated methods for assessing disease progression involving Humphrey Field Analyzer and Octopus perimeters. Event analysis allows determining glaucoma progression at the time of examination, with consideration of the possible physiological fluctuations in light sensitivity. Trend analysis of perimetric indices makes it possible to assess the rate of glaucoma progression and forecast the trend of changes in visual functions over the next five years. All these methods for assessing progression have certain advantages and disadvantages and cannot be considered ideal.

Pointwise and cluster trend analysis are more sensitive in early glaucoma and are being actively researched and developed. These methods have great potential, although they are not yet sufficiently available in clinical practice.

Keywords: glaucoma, static automated perimetry, structural-functional correlation, perimetric defects, early diagnosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Erachev V.P. — e-mail: v.erichev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6842-7164>

Antonov A.A. — e-mail: niigb.antonov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

Vitkov A.A. — e-mail: avitkov.niigb@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

Grigoryan L.A. — e-mail: lgnatural@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5610-4421>

Corresponding author: Vitkov A.A. — e-mail: avitkov.niigb@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Erichiev VP, Antonov AA, Vitkov AA, Grigoryan LA. Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Assessment of disease progression. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2023;139(5):96–104. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma202313905196>

Глаукома является хроническим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к абсолютной слепоте. Патогенез глаукомной оптической нейропатии заключается в прогрессирующей гибели клеток внутренних слоев сетчатки по типу апоптоза и постепенном развитии характерных дефектов поля зрения. Для полноценной диагностики глаукомы необходима комплексная оценка структурных и функциональных изменений [1]. В оценке функционального состояния зрительного анализатора золотым стандартом является статическая периметрия. Этот метод позволяет выявлять ранние дефекты светочувствительности и оценивать их свойства для уточнения диагноза. Статическая периметрия является незаменимым инструментом при динамическом наблюдении пациентов с глаукомой и оценке прогрессирования заболевания [2].

Существует несколько способов оценки прогрессирования по данным статической периметрии. Чаще всего офтальмологи оценивают стабильность зрительных функций вручную при сравнении нескольких протоколов исследования [3]. Преимуществами клинической оценки считаются простота выполнения и возможность интерпретации данных любых приборов [4]. Основным недостатком такого способа является его субъективность. Результат оценки зависит от квалификации и опыта офтальмолога, а также от его собственных критериев прогрессирования. Это приводит к тому, что разные исследователи могут по-своему интерпретировать одни и те же протоколы периметрии. Также на мнение врачей могут влиять физиологические колебания светочувствительности сетчатки, зачастую ошибочно оцениваемые как изменения состояния зрительных функций.

Факторы, влияющие на результаты периметрии

Следует учитывать, что статическая периметрия является субъективным методом оценки светочувствительности сетчатки. Результат исследования в первую очередь зависит от пациента, его физического и психологического состояния. Безусловно, контроль фиксации и ошибок исследования помогает исключить тестирования низкой достоверности. Однако физиологические колебания светочувствительности сетчатки зачастую могут быть ошибочно приняты исследователями за прогрессирование функциональных дефектов.

Различают кратковременные и долговременные флуктуации светочувствительности. Для них выделяют общие особенности: их выраженность увеличивается по мере отдаления от точки фиксации и при углублении дефекта [5, 6]. Также на эти показатели влияет качество проведенного исследования, в частности количество ложноположительных и ложноотрицательных ответов.

Первый тип флуктуаций определяется изменчивостью пороговых значений светочувствительности в течение исследования [7]. У здорового человека этот показатель в среднем не превышает 2 дБ. Кратковременные флуктуации выявляются при двукратном тестировании нескольких точек в течение исследования. У пациентов с глаукомой такие колебания могут значительно превышать физиологические, что может считаться одним из диагностических критериев наличия заболевания [8].

Долговременные флуктуации — это изменчивость показателей светочувствительности в нескольких исследованиях [9]. При углублении дефекта увеличивается и значение колебаний, достигающих пика при уровне светочувствительности 10 дБ. Возраст, исходная светочувствительность, наличие других глазных заболеваний и стратегия проведенного тестирования — другие важные факторы, которые влияют на значения долгосрочных колебаний.

Использование автоматических способов оценки прогрессирования может способствовать большей объективизации результатов и исключению влияния флуктуаций светочувствительности.

Автоматические способы оценки прогрессирования глаукомы

В периметрах Humphrey Field Analyzer (HFA) для оценки прогрессирования используют анализ событий (Event Analysis), который входит в протокол Guided Progression Analysis (GPA) и анализ тренда (Trend Analysis). В периметрах Octopus анализ событий не проводится, анализ тренда входит в протокол анализа прогрессирования программы EyeSuite.

При анализе событий прогрессирование оценивается при сравнении данных текущего исследования с результатами двух стартовых. В периметрах Humphrey при анализе событий сравниваются пороговые значения в каждой точке на основании корреktированных карт вероятностей (Pattern Deviation). Это исключает влияние помутнений оптических сред на итоговую оценку [10]. Существуют варианты этого

метода, сравнивающие значения периметрических индексов [11].

Анализ событий в оценке прогрессирования глаукомы

Протокол GPA при анализе событий предлагает автоматизированную оценку прогрессирования, учитывающую ожидаемое значение изменчивости для каждой точки поля зрения. Прогрессирование в точке определяется, если снижение светочувствительности достоверно выше максимального значения долговременной флуктуации [12]. При выявлении таких дефектов в трех точках (не обязательно смежных) в двух последующих тестированиях отмечается «возможная прогрессия» (Possible Progression). При углублении дефекта в трех последующих тестированиях отмечается «вероятная прогрессия» (Likely Progression). В работе F. Arnalich-Montiel и соавторов чувствительность и специфичность критерия «возможная прогрессия» составили 93 и 95% соответственно [13]. Помутнение оптических сред глаза в большинстве случаев значимо не влияет на качество анализа событий [14].

Для применения анализа событий существует несколько ограничений, которые следует учитывать. Для корректной работы алгоритма первые два исследования должны быть высокого качества, иначе дальнейший анализ будет некорректным. При использовании этого метода увеличивается вероятность ложноположительной оценки прогрессирования глаукомы у пациентов с большим количеством ошибок в тестировании [15, 16]. В случаях грубых дефектов светочувствительности (MD более -15 дБ) анализ может не выявлять прогрессирования [17]. Также данный алгоритм не чувствителен к локальным углублениям дефектов в одной или двух точках. Учитывая малое количество исследуемых точек в пределах центральных 10° в программе 24-2, изменения в парацентральной зоне могут остаться незамеченными [18]. Последним недостатком и обязательным требованием ранее считалась необходимость хранения всех исследований в одном периметре. С появлением базы данных Forium в периметрах HFA третьего поколения появилась возможность загружать данные в облачное хранилище и использовать их на любом устройстве.

Анализ событий позволяет выявлять факт прогрессирования при текущем обследовании. В нем учитываются лишь два стартовых и текущее исследования, все промежуточные результаты не влияют на итоговую оценку. Из-за этого анализ событий не способен оценивать скорость прогрессирования и прогнозировать состояние зрительных функций в будущем.

Анализ тренда в оценке скорости прогрессирования глаукомы

Скорость прогрессирования является ключевым параметром в оценке течения глауком-

ного процесса [19]. Известно, что она находится в прямой зависимости от уровня внутриглазного давления (ВГД) [20]. Повышение уровня ВГД на 1 мм рт.ст. повышает риск прогрессирования глаукомы на 19% [21]. Также показано, что повышение уровня ВГД на 1 мм рт.ст. от целевого значения приводит к уменьшению индекса MD на 0,018 дБ/год.

У здоровых людей возрастное уменьшение индекса MD составляет 0,64 дБ в десятилетие или около 0,06 дБ в год [22]. Для пациентов с глаукомой разработаны критерии оценки скорости изменения периметрических индексов, которые соответствуют скорости прогрессирования заболевания. Различают отсутствие прогрессирования ($<0,5$ дБ/год), среднюю скорость прогрессирования (от 0,5 до 2,0 дБ/год) и быстрое прогрессирование ($>2,0$ дБ/год) [23]. В некоторых работах эти критерии могут отличаться.

У пациентов с компенсированной глаукомой скорость увеличения индекса MD (от $-0,32$ до $-0,54$ дБ/год, в зависимости от стадии) выше, чем у пациентов с офтальмогипертензией ($-0,09$ дБ/год) [24]. В исследовании Early Glaucoma Manifest Trial (EGMT) средняя скорость увеличения индекса MD в глазах с глаукомой без гипотензивного режима составила 0,4 дБ/год [25]. В различных исследованиях средняя скорость увеличения индекса MD у пациентов на гипотензивном режиме составляла от 0,05 до 0,62 дБ/год [23, 26]. По разным данным, от 3 до 17% пациентов с глаукомой имеют скорость прогрессирования выше $-1,5$ дБ/год [27].

Для оценки скорости прогрессирования в периметрах HFA и Octopus используется анализ тренда. Состояние зрительных функций оценивается путем применения линейной регрессии к серии полей зрения [28]. Такой анализ может быть применен к глобальным индексам (Global Trend Analysis), к кластерам (Cluster Trend Analysis) и к определенным точкам. В периметрах Octopus также доступен анализ полярного тренда (Polar Trend Analysis).

При анализе тренда периметрических индексов используются MD (Mean Deviation, дБ) и VFI (Visual Field Index, %). Критериями прогрессирования глаукомы считается снижение в год индекса MD на 0,5 дБ или индекса VFI на 1,8% [29]. Индекс PSD в анализе не используется, так как при диффузных дефектах светочувствительности усредняется глубина дефекта и уменьшается значение индекса. В случаях далекозашедшей глаукомы использование индекса PSD может приводить к недооценке возможного прогрессирования [30].

Основным ограничением в использовании периметрического индекса MD является его высокая зависимость от прозрачности оптических сред. Существует высокий риск гипердиагностики глаукомы у пациентов с прогрессирующим помутнением хрусталика. Другим недостатком является замедление темпов прогрессирования глаукомы при начальной

стадии заболевания. Одинаковая скорость прогрессирования (в дБ/год) при начальной глаукоме сопровождается большим снижением светочувствительности, чем при далекозашедшей глаукоме. Это связано с нелинейностью шкалы в децибелах. Изменение на три единицы на одном конце шкалы несопоставимо с изменениями в три единицы на другом конце [31].

Применение индекса VFI при развитой стадии глаукомы показывает большую чувствительность в сравнении с индексом MD [32]. Однако при далекозашедшей стадии (MD более -20 дБ) применение индекса VFI ограничено из-за высокой вариабельности показателей [33]. Это связано с переходом анализа VFI с показателей Pattern Deviation (PD) на Total Deviation (TD) при грубых дефектах светочувствительности [34]. Опубликованы работы, показавшие отсутствие корреляции между динамикой индекса VFI и уровнем ВГД — главным фактором риска прогрессирования глаукомы [35].

В литературе описаны противоречивые данные сравнения чувствительности индексов MD и VFI в оценке скорости прогрессирования при разных стадиях глаукомы [32, 36]. Также опубликовано несколько работ, показывающих сходную чувствительность анализа тренда периметрических индексов с анализом событий [16, 37]. В работе P. Casas-Llera и соавторов анализ событий выявил прогрессирование в 16,7% случаев, не отмеченных анализом тренда. Также анализ событий выявляет прогрессирование на 6,8 мес раньше, чем анализ тренда индекса VFI [38].

Применение анализа тренда периметрических индексов при далекозашедшей стадии глаукомы ограничено из-за увеличения вариабельности показателей. На ранних стадиях заболевания к его результатам следует относиться с осторожностью из-за низкой чувствительности к локальным изменениям. Прогрессирующее снижение светочувствительности в одной или нескольких парацентральных точках может игнорироваться при усреднении данных по всему полю зрения [39]. В таком случае поточечная оценка светочувствительности может быть более чувствительным методом диагностики глаукомы на ранних стадиях заболевания.

Анализ светочувствительности каждой точки в оценке прогрессирования глаукомы

В периметрах HFA программа Progressor применяет поточечную линейную регрессию к серии полей зрения для оценки прогрессирования глаукомы. Опубликованные исследования показали сопоставимость результатов программы Progressor с данными анализа событий и анализа тренда [40, 41]. Также была показана ее большая чувствительность при выявлении раннего прогрессирования [42]. В свою очередь, требуется провести больше поточечных иссле-

дований для выявления прогрессирования по сравнению с анализом тренда периметрических индексов.

В настоящее время не существует единого клинического стандарта поточечной оценки прогрессирования для каждой конкретной точки и всего поля зрения. По данным E. Vesti и соавт., таковым можно считать снижение светочувствительности на 1 дБ в год в одних и тех же трех точках при проведении трех-четырёх последовательных исследований [43]. По данным других авторов, на ранней и развитой стадиях глаукомы снижение светочувствительности на 1,2 дБ для конкретной точки может считаться достоверным индикатором прогрессирования [44]. Вне зависимости от выбранных критериев прогрессирования оценка одного локуса светочувствительности для определения прогрессирования может привести к высокой частоте ложноположительных результатов [45].

Опубликованы работы, показывающие высокую чувствительность метода при анализе анатомически ориентированных локусов (по ходу расположения нервных волокон сетчатки) [45, 46]. Применение поточечной линейной регрессии может спрогнозировать возникновение новых дефектов в различных зонах исследуемого поля зрения [47, 48]. Для повышения чувствительности метода возможно создание персонализированных карт тестирования, в которых большее число точек исследуется в зоне потенциального прогрессирования [49].

При исключении точек с максимальными значениями флуктуаций (пороговые значения от 15 до 19 дБ) не изменяется количество прогрессирующих локусов светочувствительности [50]. Такие же результаты были получены при исключении значений менее 20 дБ при ранней и развитой глаукоме [51]. Поэтому при использовании данной стратегии возможно ограничить исследование диапазоном светочувствительности с хорошей воспроизводимостью (пороговые значения более 20 дБ). За счет этого сокращается длительность тестирования и появляется возможность более детального исследования интересующих зон за сходное время тестирования. Такая стратегия показала большую чувствительность в сравнении со стандартным методом поточечной линейной регрессии [51].

Ограничением данного метода считается его низкая чувствительность при диффузных снижениях светочувствительности. При исключении этого фактора снижается чувствительность анализа при далекозашедшей глаукоме [52]. Также на результат влияют долговременные флуктуации светочувствительности, что может приводить к большему числу ложноположительных заключений [53]. Для повышения специфичности этого метода целесообразно объединять точки в кластеры и оценивать прогрессирование по динамике усредненной светочувствительности в нескольких точках.

Анализ светочувствительности в кластерах при оценке прогрессирования глаукомы

На сегодняшний день предложено несколько способов формирования кластеров светочувствительности. Среди них выделяют объединение точек с учетом хода нервных волокон сетчатки, скорости прогрессирования или сходной поперечной корреляции [54]. Одной из проблем кластерного анализа является субъективность определения оптимального количества кластеров. Их расположение и количество будут изменяться в зависимости от способа их формирования. При анализе программы 24-2 в различных исследованиях было предложено оценивать от 10 до 23 кластеров [55–57].

В периметрах Humphrey поле зрения разделяется на кластеры при работе программы Glaucoma Hemifield Test (GHT) [58]. В ней сравнивается светочувствительность в пяти зеркально расположенных кластерах в верхней и нижней половинах поля зрения. Однако эта программа лишь делает заключение об асимметрии показателей полуполей в момент обследования, она не позволяет оценивать динамику изменения светочувствительности в указанных зонах.

В периметрах Octopus для анализа тренда по кластерам используются программы Cluster Trend Analysis (CTA) и Corrected Cluster Trend Analysis (CCTA). В этих программах вычисляется динамика изменений среднего кластерного дефекта светочувствительности (кластерный MD — Cluster MD) в десяти кластерах, расположенных по ходу нервных волокон сетчатки. Их анатомическая ориентированность позволяет уменьшить амплитуду флуктуаций в пределах одного кластера. Программа CCTA использует скорректированный протокол, который устраняет влияние диффузного дефекта светочувствительности.

У такого разделения на кластеры есть определенные ограничения. Существует вероятность того, что выявленные дефекты могут находиться на границе между двумя кластерами [59]. Взаимосвязь топографии нервных волокон и локусов светочувствительности варьирует между глазами из-за индивидуальной анатомии. Например, существуют физиологические вариации в положении диска зрительного нерва относительно точки фиксации во время исследования [60, 61]. Таким образом, некоторые локализованные дефекты могут быть недооценены, если они не полностью соответствуют какому-либо отдельному кластеру, особенно если они находятся на границе кластера.

Показана высокая чувствительность анализа CCTA в диагностике прогрессирования начальной глаукомы [62]. Эта программа выявила примерно в 2,9 раза больше случаев прогрессирования глаукомы, чем анализ событий. В нескольких работах была показана высокая сопоставимость результатов анализа программы CTA с данными анализа тренда индекса MD [39, 63]. В других работах

показано, что кластерный анализ выявляет прогрессирование глаукомы раньше анализа тренда периметрических индексов. При сравнении с поточечным анализом он показал лучшую воспроизводимость результатов [59]. В свою очередь, на ранней стадии глаукомы кластерный анализ выявлял прогрессирование раньше поточечного или глобального анализа.

Пространственные фильтры в подборе оптимального метода оценки прогрессирования

Для снижения влияния флуктуаций на оценку прогрессирования в периметрах Humphrey могут быть использованы пространственные фильтры. Принцип их работы заключается в применении теоремы Байеса. Как правило, байесовские подходы формируют структуру данных, в которой известная популяционная информация и данные конкретного пациента могут быть объединены для оценки конкретной переменной, в данном случае — скорости прогрессирования глаукомы для конкретного пациента. Этот метод является желательной альтернативой стандартной линейной регрессии к серии полей зрения, используемой в анализе тренда.

По данной формуле вычисляется ожидаемое значение светочувствительности в конкретной точке путем обновления популяционных значений светочувствительности в соседних точках. Значение предполагаемой светочувствительности данной точки определяется показателями уже исследованных соседних точек [64].

При использовании пространственных фильтров уменьшается влияние долговременных колебаний. Это приводит к увеличению чувствительности исследования при сходных значениях специфичности [65]. Основными недостатками данных фильтров считаются снижение чувствительности к локальным дефектам, а также отсутствие взаимосвязи с анатомическим расположением нервных волокон сетчатки. Последняя проблема решается путем разделения поля зрения на анатомически ориентированные кластеры.

Помимо пространственных фильтров для увеличения качества тестирования используются программы исследования дополнительных точек около локусов со сниженной светочувствительностью [66]. Учитывая максимальную вариабельность светочувствительности при ее низких значениях, программа исследует пороговые значения с точностью до 1 дБ при показателях выше 17 дБ. При меньших значениях вероятны ответы «0 дБ» и «<17 дБ». Около этих локусов исследуется несколько дополнительных точек в пределах нескольких градусов (см. рисунок). При использовании данной методики сокращается время исследования при более углубленном тестиро-

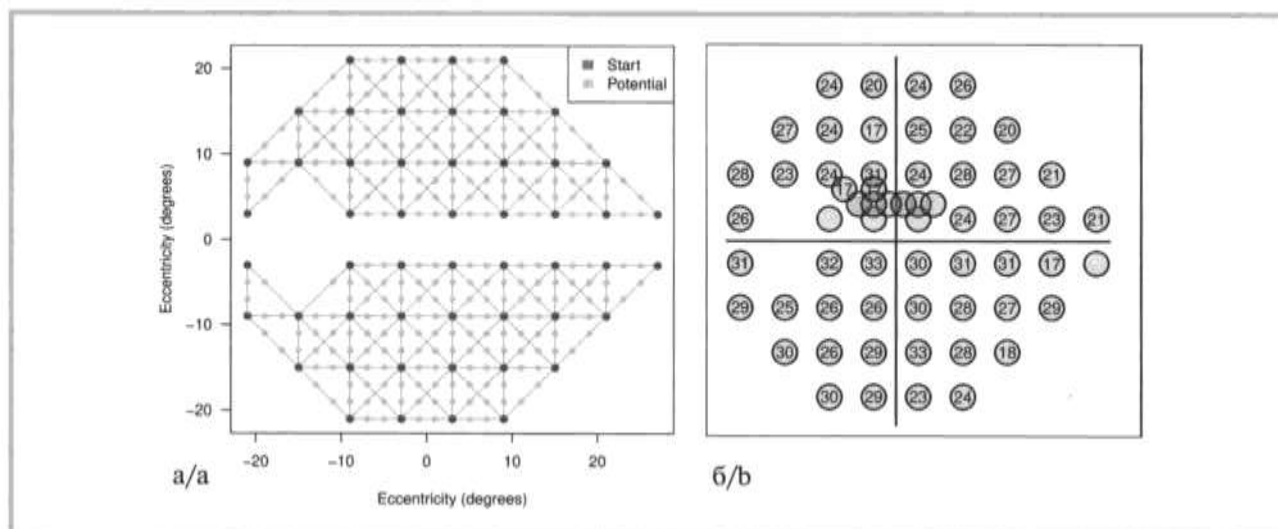


Схема расположения стимулов при использовании программы исследования дополнительных точек около локусов со сниженной светочувствительностью (а) и пример углубленного исследования парацентральной зоны при наличии дефекта (б).

Stimuli scheme when using the program for studying additional points near the loci with reduced light sensitivity (a) and an example of studying the paracentral zone in presence of a defect (b).

вании соседних с повреждением зон [67]. Программа особенно актуальна при наличии парацентральных дефектов поля зрения: она позволяет увеличить достоверность тестирования по программе 24-2.

Частота проведения статической периметрии для выявления прогрессирования глаукомы

Для определения истинной динамики зрительных функций требуется проведение нескольких качественных исследований. Скорость обнаружения прогрессирования дефектов светочувствительности зависит от частоты тестирования и используемой схемы наблюдения [68]. Европейское глаукомное общество рекомендует проведение шести статических периметрий в течение первых двух лет всем пациентам с впервые выявленной глаукомой [69].

Опубликовано множество рекомендаций по количеству исследований поля зрения для выявления прогрессирования. В работе M. Schulzer было показано, что достоверная оценка прогрессирования глаукомы возможна лишь после проведения как минимум четырех исследований [70]. В других работах количество предложенных тестирований различалось [71]. По данным S.S. Fung и соавторов, для постановки диагноза глаукомы требуется минимум три исследования в течение первых двух лет [72]. В работе B.C. Chauhan и соавторов было показано, что трех тестирований в течение года достаточно. В этом случае можно выявить изменение индекса MD на 4 дБ в течение двух лет у пациентов со средними показателями флуктуаций [73]. Однако отмечается, что в реальной клинической практике добиться такой ча-

стоты проведения статической периметрии зачастую невозможно [68].

В работе Z. Wu и соавт. было показано, что время, необходимое для обнаружения статистически значимого снижения индекса MD, уменьшалось по мере увеличения частоты тестирования, хотя и не пропорционально. В частности, 80% глаз со снижением показателя MD на 2 дБ/год будут обнаружены через 3,3; 2,4 и 2,1 года при проведении тестирования один, два и три раза в год соответственно. Для глаз с потерей MD 0,5 дБ/год прогрессирование может быть обнаружено через 7,3; 5,7 и 5,0 года соответственно [74].

Заключение

В настоящее время в периметрах Humphrey Field Analyzer и Octopus доступно большое число автоматизированных способов оценки прогрессирования заболевания. Анализ событий позволяет выявить прогрессирование глаукомы в момент обследования с учетом возможных физиологических колебаний светочувствительности. Анализ тренда периметрических индексов позволяет оценить скорость прогрессирования глаукомы и предположить динамику состояния зрительных функций в течение следующих пяти лет. Эти методы оценки прогрессирования обладают своими преимуществами и недостатками и не могут считаться идеалом.

Активно исследуются и разрабатываются поточечный и кластерный анализ тренда, которые обладают большей чувствительностью при ранней глаукоме. Данные методы обладают большим потенциалом, хотя пока недостаточно доступны в клинической практике.

Все описанные выше способы автоматической оценки прогрессирования глаукомы должны чаще использоваться в клинической практике. Однако следует использовать их корректно и всегда проводить исследование вручную при сравнении нескольких протоколов исследования. Только правильное со-

четание ручных и автоматических способов оценки прогрессирования позволит полноценно обследовать пациентов с глаукомой.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Экгардт В.Ф., Дорофеев Д.А. Структурно-функциональные характеристики у пациентов с простой первичной и псевдоэксфолиативной открытоугольной глаукомой и офтальмогипертензией. Часть 1. *Национальный журнал Глаукома*. 2018;17(1):55-69. Ekgardt VF, Dorofeev DA. Structural and functional characteristics of patients with simple primary and pseudoexfoliation open-angle glaucoma and ocular hypertension. Part 1. *National Journal Glaucoma = Natsional'nyy zhurnal Glaukoma*. 2018;17(1):55-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.01.06>
2. Verma S, Azad SV, Takkar B, Temkar S, Chawla R, Venkatesh P. Posterior segment complications following glaucoma surgeries. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(6):988-993. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1040_19
3. Werner EB, Bishop KI, Koelle J, Douglas GR, et al. A comparison of experienced clinical observers and statistical tests in detection of progressive visual field loss in glaucoma using automated perimetry. *Arch Ophthalmol*. 1988;106(5):619-623. <https://doi.org/10.1001/archophth.1988.01060130673024>
4. Spry PG, Johnson CA. Identification of progressive glaucomatous visual field loss. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(2):158-173. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(01\)00299-5](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(01)00299-5)
5. Heijl A, Lindgren G, Olsson J. Normal variability of static perimetric threshold values across the central visual field. *Arch Ophthalmol*. 1987;105(11):1544-1549. <https://doi.org/10.1001/archophth.1987.01060110090039>
6. Rabiolo A, Morales E, Afifi AA, Yu F, Nouri-Mahdavi K, Caprioli J. Quantification of Visual Field Variability in Glaucoma: Implications for Visual Field Prediction and Modeling. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(5):25. <https://doi.org/10.1167/tvst.8.5.25>
7. Bebie H, Fankhauser F, Spahr J. Static perimetry: accuracy and fluctuations. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1976;54(3):339-348. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1976.tb01263.x>
8. Flammer J, Drance SM, Zulauf M. Differential light threshold. Short- and long-term fluctuation in patients with glaucoma, normal controls, and patients with suspected glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(5):704-706. <https://doi.org/10.1001/archophth.1984.01040030560017>
9. Boeglin RJ, Caprioli J, Zulauf M. Long-term fluctuation of the visual field in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(4):396-400. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)76161-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)76161-6)
10. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Bengtsson B, Hussein M; Early Manifest Glaucoma Trial G. Measuring visual field progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Acta Ophthalmol Scand*. 2003;81(3):286-293. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2003.00070.x>
11. Wesselink C, Heeg GP, Jansoni NM. Glaucoma monitoring in a clinical setting: glaucoma progression analysis vs nonparametric progression analysis in the Groningen Longitudinal Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):270-274. <https://doi.org/10.1001/archophth.2008.585>
12. Bengtsson B, Lindgren A, Heijl A, Lindgren G, Asman P, Patella M. Perimetric probability maps to separate change caused by glaucoma from that caused by cataract. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75(2):184-188. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1997.tb00121.x>
13. Arnalich-Montiel F, Casas-Llera P, Munoz-Negrete FJ, Rebollada G. Performance of glaucoma progression analysis software in a glaucoma population. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(3):391-397. <https://doi.org/10.1007/s00447-008-0986-1>
14. Hu R, Racette L, Chen KS, Johnson CA. Functional assessment of glaucoma: Uncovering progression. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(6):639-661. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2020.04.004>
15. Artes PH, O'Leary N, Nicoleta MT, Chauhan BC, Crabb DP. Visual field progression in glaucoma: what is the specificity of the Guided Progression Analysis? *Ophthalmology*. 2014;121(10):2023-2027. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.04.015>
16. Wu Z, Medeiros FA. Comparison of Visual Field Point-Wise Event-Based and Global Trend-Based Analysis for Detecting Glaucomatous Progression. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(4):20. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.4.20>
17. Artes PH, Nicoleta MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Visual field progression in glaucoma: total versus pattern deviation analyses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4600-4606. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-0827>
18. Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А., Григорян Л.А. Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Часть 2. Протокол исследования, классификации глаукомы, периметрические дефекты через призму структурно-функциональной корреляции. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5-2):289-299. Eriчев VP, Antonov AA, Vitkov AA, Grigoryan LA. Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Part 2: Research protocol, glaucoma classifications, perimetric defects through the prism of structural-functional correlation. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5-2):289-299. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052289>
19. Nouri-Mahdavi K, Hoffman D, Gaasterland D, Caprioli J. Prediction of visual field progression in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(12):4346-4351. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-0204>
20. Jay JL, Murdoch JR. The rate of visual field loss in untreated primary open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1993;77(3):176-178. <https://doi.org/10.1136/bjo.77.3.176>
21. Chauhan BC, Mikelberg FS, Balaszi AG, LeBlanc RP, et al. Canadian Glaucoma Study: 2. risk factors for the progression of open-angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1030-1036. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.8.1030>
22. Spry PG, Johnson CA. Senescent changes of the normal visual field: an age-old problem. *Optom Vis Sci*. 2001;78(6):436-441. <https://doi.org/10.1097/00006324-200106000-00017>
23. Kirwan JF, Hustler A, Bobat H, Toms L, Crabb DP, McNaught AI. Portsmouth visual field database: an audit of glaucoma progression. *Eye (Lond)*. 2014;28(8):974-979. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.294>
24. Aptel F, Aryal-Charles N, Giraud JM, El Chehab H, et al. Progression of visual field in patients with primary open-angle glaucoma — ProgF study I. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(8):e615-620. <https://doi.org/10.1111/aos.12788>
25. Heijl A, Bengtsson B, Hyman L, Leske MC; Early Manifest Glaucoma Trial G. Natural history of open-angle glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2271-2276. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.06.042>
26. Chauhan BC, Malik R, Shuba LM, Rafuse PE, Nicoleta MT, Artes PH. Rates of glaucomatous visual field change in a large clinical population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(7):4135-4143. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14643>
27. Saunders LJ, Russell RA, Kirwan JF, McNaught AI, Crabb DP. Examining visual field loss in patients in glaucoma clinics during their predicted remaining lifetime. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(1):102-109. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13006>
28. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):343-353. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.09.038>
29. Artes PH, O'Leary N, Hutchison DM, Heckler L, et al. Properties of the statpac visual field index. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(7):4030-4038. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6905>
30. Еричев В.П., Антонов А.А., Витков А.А., Григорян Л.А. Статическая периметрия в диагностике глаукомы. Часть 1. Базовые принципы. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5-2):281-288.

- Erichev VP, Antonov AA, Vitkov AA, Grigoryan LA. Static automated perimetry in the diagnosis of glaucoma. Part 1: Basic principles. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5-2):281-288. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052281>
31. Liebmann K, De Moraes CG, Liebmann JM. Measuring Rates of Visual Field Progression in Linear Versus Nonlinear Scales: Implications for Understanding the Relationship Between Baseline Damage and Target Rates of Glaucoma Progression. *J Glaucoma*. 2017;26(8):721-725. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000710>
 32. Cho JW, Sung KR, Yun SC, Na JH, Lee Y, Kook MS. Progression detection in different stages of glaucoma: mean deviation versus visual field index. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(2):128-133. <https://doi.org/10.1007/s10384-011-0110-7>
 33. Lee JM, Cirineo N, Ramanathan M, Nouri-Mahdavi K, et al. Performance of the visual field index in glaucoma patients with moderately advanced visual field loss. *Am J Ophthalmol*. 2014;157(1):39-43. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.09.003>
 34. Rao HL, Senthil S, Choudhary NS, Mandal AK, Garudadri CS. Behavior of visual field index in advanced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(1):307-312. <https://doi.org/10.1167/iov.12-10836>
 35. Gros-Otero J, Castejon M, Paz-Moreno J, Mikropoulos D, Teus M. Perimetric progression using the Visual Field Index and the Advanced Glaucoma Intervention Study score and its clinical correlations. *J Optom*. 2015;8(4):232-238. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2014.07.009>
 36. Gardiner SK, Demirel S. Detecting Change Using Standard Global Perimetric Indices in Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;176:148-156. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.01.013>
 37. Rao HL, Kumbar T, Kumar AU, Babu JG, Senthil S, Garudadri CS. Agreement between event-based and trend-based glaucoma progression analyses. *Eye (Lond)*. 2013;27(7):803-808. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.77>
 38. Casas-Llera P, Rebolledo G, Munoz-Negrete FJ, Arnalich-Montiel F, Perez-Lopez M, Fernandez-Buenaga R. Visual field index rate and event-based glaucoma progression analysis: comparison in a glaucoma population. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(12):1576-1579. <https://doi.org/10.1136/bjo.2009.158097>
 39. Mayama C, Araie M, Suzuki Y, Ishida K, et al. Statistical evaluation of the diagnostic accuracy of methods used to determine the progression of visual field defects in glaucoma. *Ophthalmology*. 2004;111(11):2117-2125. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2004.06.025>
 40. Fitzke FW, Hitchings RA, Poinosawmy D, McNaught AI, Crabb DP. Analysis of visual field progression in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(1):40-48. <https://doi.org/10.1136/bjo.80.1.40>
 41. De Moraes CG, Ghobrial SR, Ritch R, Liebmann JM. Comparison of PROGRESSOR and Glaucoma Progression Analysis 2 to Detect Visual Field Progression in Treated Glaucoma Patients. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2012;1(3):135-139. <https://doi.org/10.1097/APO.0b013e3182531e34>
 42. Viswanathan AC, Fitzke FW, Hitchings RA. Early detection of visual field progression in glaucoma: a comparison of PROGRESSOR and STATPAC 2. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(12):1037-1042. <https://doi.org/10.1136/bjo.81.12.1037>
 43. Vesti E, Johnson CA, Chauhan BC. Comparison of different methods for detecting glaucomatous visual field progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(9):3873-3879. <https://doi.org/10.1167/iov.02-1171>
 44. Kummert CM, Zamba KD, Doyle CK, Johnson CA, Wall M. Refinement of pointwise linear regression criteria for determining glaucoma progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6234-6241. <https://doi.org/10.1167/iov.13-11680>
 45. Wilkins MR, Fitzke FW, Khaw PT. Pointwise linear progression criteria and the detection of visual field change in a glaucoma trial. *Eye (Lond)*. 2006;20(1):98-106. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701781>
 46. De Moraes CG, Song C, Liebmann JM, Simonson JL, Furlanetto RL, Ritch R. Defining 10-2 visual field progression criteria: exploratory and confirmatory factor analysis using pointwise linear regression. *Ophthalmology*. 2014;121(3):741-749. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.018>
 47. Shon K, Wollstein G, Schuman JS, Sung KR. Prediction of glaucomatous visual field progression: pointwise analysis. *Curr Eye Res*. 2014;39(7):705-710. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.867353>
 48. Su D, Park SC, Simonson JL, Liebmann JM, Ritch R. Progression pattern of initial parafoveal scotomas in glaucoma. *Ophthalmology*. 2013;120(3):520-527. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.08.018>
 49. Nevalainen J, Paetzold J, Papageorgiou E, Sample PA, et al. Specification of progression in glaucomatous visual field loss, applying locally condensed stimulus arrangements. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(12):1659-1669. <https://doi.org/10.1007/s00417-009-1134-2>
 50. Gardiner SK, Swanson WH, Demirel S. The Effect of Limiting the Range of Perimetric Sensitivities on Pointwise Assessment of Visual Field Progression in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(1):288-294. <https://doi.org/10.1167/iov.15-18000>
 51. Wall M, Zamba GKD, Artes PH. The Effective Dynamic Ranges for Glaucomatous Visual Field Progression With Standard Automated Perimetry and Stimulus Sizes III and V. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(1):439-445. <https://doi.org/10.1167/iov.17-22390>
 52. Manassakorn A, Nouri-Mahdavi K, Kouchehi B, Law SK, Caprioli J. Pointwise linear regression analysis for detection of visual field progression with absolute versus corrected threshold sensitivities. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):2896-2903. <https://doi.org/10.1167/iov.05-1079>
 53. De Moraes CG, Liebmann CA, Susanna R, Jr., Ritch R, Liebmann JM. Examination of the performance of different pointwise linear regression progression criteria to detect glaucomatous visual field change. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(4):e190-196. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2011.02680.x>
 54. Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. 2000;107(10):1809-1815. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00284-0](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00284-0)
 55. Nouri-Mahdavi K, Mock D, Hosseini H, Bitrian E, et al. Pointwise rates of visual field progression cluster according to retinal nerve fiber layer bundles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2390-2394. <https://doi.org/10.1167/iov.11-9021>
 56. Hirasawa K, Murata H, Hirasawa H, Mayama C, Asaoka R. Clustering visual field test points based on rates of progression to improve the prediction of future damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(11):7681-7685. <https://doi.org/10.1167/iov.14-15040>
 57. Gardiner SK, Mansberger SL. Detection of functional deterioration in glaucoma by trend analysis using comprehensive overlapping clusters of locations. *Sci Rep*. 2020;10(1):18470. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75619-z>
 58. Asman P, Heijl A. Glaucoma Hemifield Test. Automated visual field evaluation. *Arch Ophthalmol*. 1992;110(6):812-819. <https://doi.org/10.1001/archoph.1992.01080180084033>
 59. Gardiner SK, Mansberger SL, Demirel S. Detection of Functional Change Using Cluster Trend Analysis in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(6):BIO180-BIO190. <https://doi.org/10.1167/iov.17-21562>
 60. Ballae Ganeshrao S, Turpin A, Dennis J, McKendrick AM. Enhancing Structure-Function Correlations in Glaucoma with Customized Spatial Mapping. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1695-1705. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.04.021>
 61. McKendrick AM, Dennis J, Wang YX, Jonas JB, Turpin A. The Proportion of Individuals Likely to Benefit from Customized Optic Nerve Head Structure-Function Mapping. *Ophthalmology*. 2017;124(4):554-561. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.016>
 62. Naghizadeh F, Hollo G. Detection of early glaucomatous progression with octopus cluster trend analysis. *J Glaucoma*. 2014;23(5):269-275. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182741c69>
 63. Aoki S, Murata H, Fujino Y, Matsuura M, et al. Investigating the usefulness of a cluster-based trend analysis to detect visual field progression in patients with open-angle glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(12):1658-1665. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-310069>
 64. Spry PG, Johnson CA, Bates AB, Turpin A, Chauhan BC. Spatial and temporal processing of threshold data for detection of progressive glaucomatous visual field loss. *Arch Ophthalmol*. 2002;120(2):173-180. <https://doi.org/10.1001/archoph.120.2.173>
 65. Strouthidis NG, Scott A, Viswanathan AC, Crabb DP, Garway-Heath DF. Monitoring glaucomatous visual field progression: the effect of a novel spatial filter. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(1):251-257. <https://doi.org/10.1167/iov.06-0576>

66. Turpin A, Morgan WH, McKendrick AM. Improving Spatial Resolution and Test Times of Visual Field Testing Using ARREST. *Transl Vis Sci Technol*. 2018;7(5):35. <https://doi.org/10.1167/tvst.7.5.35>
67. Muthusamy V, Turpin A, Walland MJ, Nguyen BN, McKendrick AM. Increasing the Spatial Resolution of Visual Field Tests Without Increasing Test Duration: An Evaluation of ARREST. *Transl Vis Sci Technol*. 2020;9(13):24. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.13.24>
68. Crabb DP, Russell RA, Malik R, Anand N, et al. Frequency of visual field testing when monitoring patients newly diagnosed with glaucoma: mixed methods and modelling. Health Services and Delivery Research. Southampton (UK); 2014.
69. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th Edition. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(suppl 1):1-169. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2021-egsguidelines>
70. Schulzer M. Errors in the diagnosis of visual field progression in normal-tension glaucoma. *Ophthalmology*. 1994;101(9):1589-1594; discussion 1595. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(94\)31133-x](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(94)31133-x)
71. Keltner JL, Johnson CA, Quigg JM, Cello KE, Kass MA, Gordon MO. Confirmation of visual field abnormalities in the Ocular Hypertension Treatment Study. Ocular Hypertension Treatment Study Group. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1187-1194. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.9.1187>
72. Fung SS, Lemer C, Russell RA, Malik R, Crabb DP. Are practical recommendations practiced? A national multi-centre cross-sectional study on frequency of visual field testing in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(7):843-847. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302903>
73. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, Rossetti L, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(4):569-573. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.135012>
74. Wu Z, Saunders LJ, Daga FB, Diniz-Filho A, Medeiros FA. Frequency of Testing to Detect Visual Field Progression Derived Using a Longitudinal Cohort of Glaucoma Patients. *Ophthalmology*. 2017;124(6):786-792. <https://doi.org/10.1016/j.opht.2017.01.027>

Поступила 16.05.2023
 Received 16.05.2023
 Принята к печати 31.05.2023
 Accepted 31.05.2023

Технологии биопечати в офтальмологии

© С.В. КРАВЧЕНКО^{1,2}, С.Н. САХНОВ^{1,3}, В.В. МЯСНИКОВА^{1,3}, А.И. ТРОФИМЕНКО^{2,3,4}, В.Ю. БУЗЬКО⁵

¹Краснодарский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Краснодар, Россия;

²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный технологический университет», Краснодар, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия;

⁴Научно-исследовательский институт — Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского Минздрава Краснодарского края, Краснодар, Россия;

⁵ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет», Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Технология биопечати позволяет из живых клеток, биополимеров и иных материалов создавать аддитивным способом биоинженерные структуры с заданной двух- или трехмерной пространственной организацией. Цель данного обзора — дать краткую характеристику основных технологий биопечати и их возможностей в сфере клинической и экспериментальной офтальмологии. В ходе анализа литературных источников были выделены и описаны основные виды биопечати: струйная, лазерная и экструзионная. Экструзионная биопечать является самым распространенным вариантом, позволяющим использовать различные типы биочернил и широкий диапазон концентраций клеток. В качестве основы для биочернил могут использоваться такие материалы, как альгинат, коллаген, желатин, гиалуроновая кислота, хитозан, фибрин и их различные сочетания. Для получения биочернил с оптимальными для биопринтинга свойствами входящие в их состав материалы могут быть модифицированы путем добавления различных функциональных групп. Основные направления применения технологий биопечати в офтальмологии — создание тканеинженерных конструкций для регенеративной медицины, изготовление модельных систем для фундаментальных и доклинических исследований. В сфере регенеративной медицины ведутся эксперименты по созданию биопечатной роговицы. Кроме того, есть исследования по получению тканевых эквивалентов сетчатки, хотя тканевая инженерия данной структуры отличается большей сложностью. Модельные системы, которые могут быть изготовлены с применением биопринтинга, представлены как тканевыми эквивалентами различных структур глаза и его вспомогательного аппарата, так и микрофизиологическими системами «орган-на-чипе». Перспективным направлением применения биопечати может стать изготовление биосовместимых имплантируемых мультиэлектродных матриц для зрительных нейропротезов.

Ключевые слова: биопринтер, 3D-биопечать, биопечать, «орган-на-чипе», тканевая инженерия, биофабрикация, нейропротез.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кравченко С.В. — <https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>

Сахнов С.Н. — <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Мясникова В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Трофименко А.И. — <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Бузько В.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-6335-0230>

Автор, ответственный за переписку: Кравченко Сергей Владимирович — e-mail: ksv.1991@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кравченко С.В., Сахнов С.Н., Мясникова В.В., Трофименко А.И., Бузько В.Ю. Технологии биопечати в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):105–112. <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139051105>

Bioprinting technologies in ophthalmology

© S.V. KRAVCHENKO^{1,2}, S.N. SAKHNOV^{1,3}, V.V. MYASNIKOVA^{1,3}, A.I. TROFIMENKO^{2,3,4}, V.YU. BUZKO⁵

¹Krasnodar branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center “MNTK “Eye Microsurgery”, Krasnodar, Russia;

²Kuban State Technological University, Krasnodar, Russia;

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia;

⁴Scientific Research Institute — Ochapovsky Regional Clinical Hospital No. 1, Krasnodar, Russia;

⁵Kuban State University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Bioprinting allows additive fabrication of bioengineered constructs with defined two- or three-dimensional organization using live cells, biopolymers and other materials. This article reviews main bioprinting technologies and their capabilities in clinical and experimental ophthalmology. Analysis of literature sources helped reveal and describe the main types of bioprinting technologies: inkjet, laser-assisted, and extrusion. Extrusion bioprinting is the most widely used method, providing the ability to use various types of bioinks and a wide range of cell concentrations. The following materials can be used as the base for bioinks: alginate, collagen, gelatin, hyaluronic acid, chitosan, fibrin, as well as their different combinations. These materials can be modified for best bioprinting properties by adding various functional groups. The major directions of application of bioprinting technologies in ophthalmol-

ogy are tissue engineering for regenerative medicine and fabrication of model systems for fundamental and preclinical studies. Experiments in creating a bioprinted cornea are being conducted in the field of regenerative medicine. Furthermore, there are studies on fabricating retinal tissue equivalents, although tissue engineering of this structure is a task of great complexity. Model systems, which can be fabricated by bioprinting, are represented by tissue equivalents of ocular structures and the appendages of the eye, as well as by microphysiological organ-on-a-chip systems. Another promising application of bioprinting is fabrication of biocompatible implantable electrode arrays for visual neuroprostheses.

Keywords: bioprinter, 3D-bioprinting, bioprinting, organ-on-a-chip, tissue engineering, biofabrication, neuroprosthesis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kravchenko S.V. — <https://orcid.org/0000-0003-2733-1072>

Sakhnov S.N. — <https://orcid.org/0000-0003-2100-2972>

Myasnikova V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1748-7962>

Trofimenko A.I. — <https://orcid.org/0000-0001-7140-0739>

Buz'ko V.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-6335-0230>

Corresponding author: Kravchenko S.V. — e-mail: ksv.1991@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kravchenko SV, Sakhnov SN, Myasnikova VV, Trofimenko AI, Buz'ko VYu. Bioprinting technologies in ophthalmology. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2023;139(5):105–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139051105>

Биопечать, или биопринтинг (англ. bioprinting), — технология, позволяющая из живых клеток, биополимеров и иных материалов биологического и небиологического происхождения создавать аддитивным способом биоинженерные структуры с заданной двух- или трехмерной пространственной организацией [1, 2].

Данная технология обладает существенным потенциалом для применения в регенеративной медицине, позволяя в перспективе создавать предназначенные для имплантации взамен поврежденного органа или ткани биоискусственные системы, состоящие из каркаса на основе биосовместимых материалов и живых клеток [3]. Кроме того, технологии биопечати могут использоваться для создания тканеинженерных конструкций, органоидов, микрофизиологических систем «орган-на-чипе», предназначенных для применения в фундаментальных биомедицинских исследованиях, а также при скрининге новых лекарственных препаратов [4, 5].

Цель данного обзора — дать краткую характеристику основным технологиям биопечати и их возможностям в сфере клинической и экспериментальной офтальмологии.

Общая характеристика технологий биопечати

Важным аспектом создания любой биопечатной конструкции является разработка ее цифровой модели с использованием систем автоматического проектирования, таких как FreeCAD, Solidworks, Blender, Onshape, OpenSCAD и др. Созданная трехмерная модель обычно конвертируется в формат STL (STereo-Lithography), используемый большинством программ для 3D-печати. В процессе биопечати траектории

перемещения печатающей головки и объем наносимых биочернил определяются G-кодом, генерируемым на основе STL-файлов [2]. В зависимости от используемого принципа нанесения биочернил существуют следующие основные виды биопечати: лазерная, струйная и экструзионная.

Лазерная биопечать. В основе лазерной биопечати лежит нанесение частиц биочернил на поверхность принимающего субстрата (мишени) под действием света лазера. Существуют различные вариации данного метода. Биопринтеры, работающие по технологии Laser-Guided Direct Write (LGDW), фокусируют лазерный луч в толще суспензии частиц (например, живых клеток), осаждавая их на поверхности мишени [3]. Другой подход основан на использовании явления прямого лазер-индуцированного переноса материала, для чего биочернила наносятся на специальную подложку, имеющую в своем составе энергопоглощающий слой, на котором фокусируется луч лазера. Испарение данного слоя под действием лазерного излучения приводит к выбрасыванию частиц биочернил на расположенный внизу субстрат [6]. Лазерная биопечать отличается высоким пространственным разрешением (30–100 мкм) и не вызывает у клеток механический стресс [7], что может иметь значение при печати такими чувствительными к внешним воздействиям клеточными элементами глаза, как роговичный эпителий и эндотелий или клетки сетчатки. Однако лазерная биопечать, как правило, имеет низкую скорость [8]. Также проблемой является попадание в печатаемый конструкт вещества из энергопоглощающего слоя при его испарении, вследствие чего используется модификация метода, при которой между энергопоглощающим слоем и слоем биочернил вносится дополнительный слой в виде тонкой (25 мкм) металлической фольги, через ко-

торию происходит распространение механической энергии от испаряющегося вещества энергопоглощающего слоя, при этом не происходит попадания вещества энергопоглощающего слоя в биочернила [6]. Другой особенностью метода является сложность реализации использования нескольких типов биочернил при печати одной структуры, что может быть важно при печати сложной ткани, имеющей в своем составе клетки нескольких типов, поскольку для каждого типа клеток нужна своя индивидуальная подложка [3]. Тем не менее в отношении печати отдельных структур глаза такой недостаток может не являться столь критичным, это связано с послойной двумерной организацией его структур [9], что не будет требовать многократной смены и чередования подложек с биочернилами. Вместо этого потребуется лишь последовательная смена ограниченного количества подложек для каждого слоя, в котором находятся только клетки определенного типа.

Струйная биопечать. В процессе струйной (англ. Inkjet) биопечати происходит выброс микрокапель материала, которым осуществляется печать, из специальных форсунок. В термических (термоструйных) биопринтерах в ходе рабочего цикла печати происходит локальный нагрев биочернил и их мгновенное испарение в специальной зоне печатающей головки. Образующийся при этом пузырек газа выталкивает из сопла фиксированный объем биочернил. В пьезоэлектрических биопринтерах для этой цели используется встроенный в печатающую головку пьезоэлектрический актуатор. Также могут использоваться электромагнитные приводы [10]. Струйная биопечать, в отличие от лазерной, имеет более высокую скорость и позволяет использовать одновременную печать разными биочернилами. Однако при печати биочернилами, содержащими живые клетки, последние могут подвергаться воздействию физических факторов (температура, механическое воздействие и т.д.), что может отрицательно сказываться на их выживаемости [3]. Помимо этого небольшой диаметр сопла в системах струйной биопечати обуславливает необходимость использования биочернил с низкой вязкостью и плотностью клеток, что ограничивает размеры и сложность печатаемых тканеинженерных структур ввиду низкой механической прочности получаемого конструкта [11].

Экструзионная биопечать. В экструзионных (микроэкструзионных) биопринтерах материал, которым осуществляется печать, подается непрерывным потоком под давлением. По способу приложения давления к биочернилам для их экструзии выделяются следующие виды экструзионной биопечати: пневматическая, поршневая и шнековая (винтовая). В пневматических системах давление, необходимое для выдавливания биочернил через сопло, создается путем нагнетания в емкость с биочернилами газа (воздуха

или азота). Основанные на данном принципе экструзионные биопринтеры являются самыми простыми по конструкции, однако из-за задержки в подаче биочернил, обусловленной сжатием газа [12], их точность ниже, чем у поршневых и шнековых, где давление достигается соответственно при помощи линейного движения поршня, как в шприцевом насосе, либо за счет вращения специального винта [13]. Несмотря на имеющиеся у данного метода ограничения, такие как не самое высокое относительно других методов разрешение печати (в основном 200–1000 мкм) и необходимость в соблюдении компромисса между оптимальными для печати реологическими свойствами и биосовместимостью материалов биочернил, экструзионная биопечать является наиболее распространенной техникой [14], в том числе среди доступных коммерческих систем биопринтинга [15]. Среди изученного F. Stapenhorst и соавторами публикационного материала по теме биопринтинга методу экструзионной биопечати были посвящены 81,82% рассмотренных статей [16]. Экструзионные биопринтеры позволяют осуществлять печать гидрогелями различной вязкости и с большой плотностью клеток (более 10^8 клеток/мл). Также возможна печать достаточно крупных по размеру структур (сантиметрового порядка) [14]. Для полученных методом экструзионной биопечати конструктов характерна более высокая структурная целостность, что связано с непрерывной подачей материала, наносимого послойно [12]. При этом возможна печать как гидрогелями различных составов, так и клеточными сфероидными [3].

Выбирая ту или иную технологию биопечати для исследований в сфере офтальмологии, наряду с учетом общих моментов, характерных для работы с клетками и биоматериалами (выживаемость клеток в процессе печати, биосовместимость используемых в составе биочернил веществ и т.д.), следует учитывать возможные специфические реакции клеток. Данный аспект иллюстрируется следующим примером: в процессе печати термоструйным биопринтером в клетках эндотелия сосудов человека происходит активация связанного с фактором роста эндотелия сосудов (VEGF) сигнального пути. Клетки, прошедшие через процесс струйной биопечати, демонстрировали повышенную экспрессию таких проангиогенов, как HSP70, интерлейкин-1 α (IL-1 α), фактор роста эндотелия сосудов A (VEGF-A), интерлейкин-8 (IL-8) и фактор роста фибробластов 1 (FGF-1), что может приводить к интенсификации ангиогенеза в конструктах, полученных методом термоструйного биопринтинга [16, 17]. Поскольку патологический неоангиогенез в различных тканях глаза лежит в основе многих офтальмологических заболеваний [18], такие эффекты термоструйной биопечати могут как быть нежелательными (например, при биопечати роговицы), так и, наоборот, специально ис-

пользоваться при моделировании патологической неоваскуляризации тканей глаза.

Биоматериалы, используемые для биопечати

Кроме конструкции биопринтера важным вопросом является выбор необходимого состава материала, которым будет осуществляться биопечать. Нередко в этом вопросе оперируют понятием «биочернила», которому дают следующие определения: «комбинация клеток и биоматериалов», «содержащий клетки гидрогель», «материалы, совмещающие пригодность для печати и цитосовместимость», «материалы, имитирующие внеклеточный матрикс» и др. [14]. Кроме содержащего или не содержащего клетки и иные компоненты вещества в качестве биочернил могут выступать и клеточные сфероиды, способные к самоорганизации после процесса печати, — этот подход лежит в основе так называемого бескаффолдного, или бескаркасного, биопринтинга [19]. В данном разделе будут рассмотрены некоторые биоматериалы, которые могут быть как носителем клеток, находящихся в составе биочернил изначально, так и использоваться в составе бесклеточных биочернил и предназначаться для последующего заселения клетками уже после печати конструкта.

Альгинат. Является полисахаридом естественного происхождения, получаемым из бурых водорослей. Отличается невысокой стоимостью, способностью к биодеградации, высокой биосовместимостью и отсутствием иммуногенности и цитотоксичности [20]. Кроме того, альгинатные гидрогели способны обеспечивать диффузию кислорода и питательных веществ к иммобилизованным в них клеткам [21] благодаря пористой структуре [22]. Для образования альгинатом гидрогелей необходимо наличие в среде мультивалентных катионов (Ca^{2+}), под действием которых происходит кросслинкинг [23]. Альгинатные гидрогели обладают широкими возможностями для химической модификации, также могут быть получены альгинатные гели с различными наполнителями, например углеродными нанотрубками [23]. Тем не менее альгинат натрия обладает рядом свойств и особенностей, обуславливающих его недостатки в качестве материала для биочернил. Хотя альгинат неплохо моделирует механические свойства внеклеточного матрикса [21], в его структуре отсутствуют адгезивные последовательности, из-за чего у иммобилизованных в альгинатном гидрогеле клеток может развиваться аноикс — гибель путем апоптоза в условиях отсутствия нормальной адгезии [20]. Поскольку одновалентные катионы способны изменять вязкость альгинатных гелей, имеются проблемы долговременной структурной и механической стабильности биопечатных конструктов. Кроме того, для тканеинже-

нерных имплантатов из альгинатного гидрогеля характерна неустойчивая кинетика биодеградации [20]. Реологические свойства растворов альгината сильно зависят от концентрации и в целом не являются оптимальными для экструзионной биопечати ввиду проблемы с растеканием трехмерных конструктов, что требует внесения в растворы альгината веществ, изменяющих его реологические свойства в нужную сторону (например, оксида графена) [24].

Коллаген. Представляет собой полимер естественного происхождения, имеющий белковую природу и спиральную структуру в виде трех закручивающихся друг вокруг друга α -цепей. Коллаген входит в состав экстраклеточного матрикса, в большом количестве содержится в соединительной ткани [25]. В глазном яблоке коллаген представлен в роговице (как в строме, так и в эпителии и эндотелии), стекловидном теле, стенках сосудов [26], теноновой капсуле и склере [27]. Как биоматериал коллаген характеризуется биосовместимостью, способностью к биодеградации, низким уровнем иммуногенности. Кроме того, в отличие от альгината, коллаген имеет в своей структуре адгезивные последовательности [25]. В физиологических условиях (нейтральный pH, температура 37 °C), благодаря самоорганизации молекул коллагена в фибриллы, его растворы образуют гидрогели [28]. Кинетика процесса гелеобразования и вязкость полученных гелей зависят от молекулярной массы и структуры коллагена, определяемых его типом. Вместе с тем, гидрогели на основе коллагена разных типов могут иметь различную чувствительность к температуре [25]. Недостатком коллагена в качестве материала для биопечати является невысокая механическая прочность получаемых конструктов, для чего применяются различные методы кросслинкинга: химический, физический и биологический. При химическом кросслинкинге между соседними цепями коллагена образуются ковалентные связи под действием таких веществ, как глутаровый альдегид, генепин, N-гидроксисукцинимид и другие соединения, что приводит к повышению механической прочности и снижению иммуногенности, однако эффект носит временный характер и некоторые используемые реагенты обладают цитотоксичностью. Физический кросслинкинг происходит под действием ультрафиолета, гамма-излучения или высоких (свыше 100 °C) температур. В отличие от химического кросслинкинга, после воздействия физических факторов в конструкции не остается обладающих цитотоксическими свойствами веществ, однако данный метод отличается низкой практичностью и рентабельностью при использовании в больших масштабах, а температуры свыше 150 °C вызывают денатурацию коллагена. Биологический кросслинкинг основан на использовании ферментов, например пероксидазы хрена и транскляминазы, и отличается высокой эффективностью при отсутствии цитотоксических

эффектов [29]. Потенциальной проблемой полученного из тканей млекопитающих коллагена в случае использования его в клинической практике (имплантация в организм изготовленных на его основе тканеинженерных конструкций) является риск передачи человеку таких заболеваний, как губчатая энцефалопатия крупного рогатого скота, ящур и птичий грипп. Одним из возможных решений данной проблемы может стать использование коллагена, полученного из тканей морских организмов. Помимо отсутствия риска передачи вышеприведенных заболеваний, такой коллаген обладает целым рядом других интересных преимуществ перед коллагеном млекопитающих: более низкая температура плавления, низкая вязкость и хорошая растворимость в воде [25].

Желатин. Желатин является натуральным полимером, получаемым путем частичного гидролиза коллагена, представляет собой короткие (до 20 аминокислотных остатков) полипептидные цепочки. Будучи производным коллагена, желатин унаследовал многие его свойства. Данный биоматериал обладает хорошей биосовместимостью, стабильностью, имеет сходство с экстраклеточным матриксом [30], низкий уровень антигенности; также, подобно коллагену, желатин имеет адгезивные последовательности. При охлаждении ниже 30 °C вязкость водных растворов желатина увеличивается, происходит агрегация молекул с последующим образованием термообратимого (загустевающего при охлаждении и вновь приобретающего текучесть при нагревании) геля [25, 30, 31]. Интересным отличием желатина от коллагена является то, что, несмотря на невысокую иммуногенность обоих материалов, иммунный ответ, вызываемый желатином, ниже, чем у коллагена, в два раза. Кроме того, иммуногенность желатина не повышается даже после кросслинкинга [30]. Хотя желатин обладает рядом положительных свойств, для тканевой инженерии в целом и для биопринтинга в частности факторами, ограничивающими применение чистого желатина, являются его невысокая механическая прочность и низкая температура гелеобразования (при температуре около 37 °C происходит разрушение конструкторов). В связи с этим прибегают к различным модификациям желатина и кросслинкингу. Например, добавление метакрилатных групп позволяет получить желатин-метакрилат (GelMA), полимеризующийся под действием ультрафиолета и сохраняющий стабильность при температуре человеческого тела [10, 25].

Гиалуроновая кислота. Представлена линейными полисахаридными цепочками, состоящими из повторяющихся дисахаридов N-ацетилглюкозамина и глюкуроновой кислоты, связанных бета-1,3- и бета-1,4-гликозидными связями. Является важным компонентом внеклеточного матрикса, а также принимает участие в регуляции роста и дифференцировки клеток, в особенности нервных [31]. Молекуляр-

ная структура полисахаридных цепочек гиалуроновой кислоты такова, что они склонны образовывать молекулярные сети (матрицы), однако их стабильность изначально невысока. При функционализации гиалуроновой кислоты метакрилатными группами и добавлении фотоинициатора возможна полимеризация гидрогелей гиалуроновой кислоты под действием ультрафиолета, что позволяет использовать ее в составе биочернил для 3D-биопринтинга [25].

Хитозан. Линейный полисахарид, получаемый путем деацетилирования хитина членистоногих. Этот материал характеризуется биосовместимостью, способностью к биodeградации, нетоксичностью, высокой вязкостью [31]. Низкая скорость гелеобразования, отсутствие термопластичности и низкая растворимость при нейтральном pH требуют химической модификации хитозана, что легко достигается благодаря наличию аминогрупп. Для биопечати хитозан нередко используют не в чистом виде, а в составе биочернил с другими гидрогелями [25]. Имеются данные о нейропротекторных свойствах хитозана и его благоприятном влиянии на нейральные стволовые клетки [31], что может представлять интерес при лечении и моделировании нейроофтальмологических патологий.

Фибрин. Получается путем гидролиза фибриногена тромбином в процессе свертывания крови. Ковалентно связанные мономеры фибрина образуют волокнистую сеть, по своим свойствам напоминающую мягкие ткани. Важная особенность фибрина — то, что он не только является структурной молекулой, но и обладает существенной биологической активностью. Данный полимер имеет адгезивные последовательности, а также способен связывать большое количество разнообразных факторов роста, включая VEGF [31], что необходимо учитывать при биопечати многих глазных структур, для которых неоваскуляризация является серьезной патологией.

В большинстве современных работ биочернила зачастую изготавливают, комбинируя различные материалы, чтобы добиться оптимальных характеристик. Наиболее часто встречаемые комбинации: альгинат + фибрин, альгинат + желатин, хитозан + желатин, желатин + метакрилат, агароза + коллаген и др. [8].

Основные сферы применения биопринтинга в офтальмологии

На данный момент трансплантация роговицы широко применяется при целом ряде ее патологий, однако необходимость ожидания и подбора донорской роговицы и риск отторжения трансплантата обуславливают актуальность поиска тканеинженерных альтернатив донорскому материалу. Кроме того, печать тканеинженерных роговичных эквивалентов мо-

жет быть использована для моделирования патологий роговицы, изучения ее физиологии и скрининга фармакологических препаратов [9]. Человеческая роговица является идеальной структурой для тканевой инженерии в силу своей иммунной привилегированности и аваскулярности, благодаря чему она представляет большой интерес и как объект, который может быть изготовлен с применением технологий биопринтинга. Можно выделить два основных направления в работах по биопринтингу роговицы: работы, сфокусированные в первую очередь на печати стромы, и исследования, посвященные получению конструкторов, содержащих все слои роговицы [32]. Важными аспектами биопечати роговицы являются обеспечение правильной куполообразной формы и физиологическое расположение слоев коллагеновых волокон в готовом конструкторе, для чего могут использоваться данные кератотопограммы взрослого человека при создании трехмерной модели перед печатью и специальные поддерживающие конструкции-формы в процессе печати [8, 33]. В качестве материалов для биочернил могут использоваться композитные составы из коллагена I типа и альгината, желатин-метакрилатные гели, матригель [8, 32]. В различных вариантах тканевых эквивалентов стромы и целой роговицы могут использоваться кератоциты, выделенные из кадаверной роговицы, либо стволовые клетки, полученные различными путями, в том числе лимбальные стромальные стволовые клетки, которые впоследствии могут быть дифференцированы в кератоциты и эпителиальные клетки [8].

В отношении заднего отрезка глаза в первую очередь речь идет о биопринтинге сетчатки. При этом подходы, основанные на использовании скаффолдов, не отличаются эффективностью в восстановлении функций поврежденной сетчатки — требуется заселение конструкторов клетками, способными дифференцироваться в фоторецепторы и ретинальный пигментный эпителий, для чего необходимые клетки в составе биочернил могут быть нанесены на специальную пленку, моделирующую мембрану Бруха [8]. Создание подобного гибридного биопечатного конструктора сетчатки описано в работе P. Shi и соавт. (2017) [34]. В приведенной работе использовались клетки человеческой ретинобластомы линии Y79 и клетки ретинального пигментного эпителия человека линии ARPE-19, в состав биочернил входили альгинат и плуроник. Сначала посредством биопринтера на поверхность ультратонкой полимерной мембраны высевались клетки ARPE-19, после чего наносились биочернила с клетками линии Y79. Клетки в полученном конструкторе демонстрировали жизнеспособность, что означает возможность использования данного конструктора для моделирования физиологии и заболеваний сетчатки [34]. В работе P. Wang и соавторов был создан многослойный тканеинженерный конструктор, имеющий в своем со-

ставе клетки ретинального пигментного эпителия и фетальные клетки-предшественники сетчатки человека. Основой биочернил служил фотополимеризующийся гидрогель на основе модифицированной метакрилатными группами гиалуроновой кислоты, которая является основным компонентом внеклеточного матрикса в сетчатке. В полученном тканевом эквиваленте наблюдалась успешная дифференцировка клеток-предшественников сетчатки в фоторецепторы. Данная разработка представляет интерес для регенеративной медицины, а также, благодаря возможности биопечатного конструктора имитировать свойства внеклеточного матрикса нативной сетчатки, решает одну из сложных задач — культивирование фоторецепторов сетчатки *in vitro* [35].

«Орган-на-чипе» — микрофлюидное устройство, воспроизводящее *in vitro* минимальную функциональную единицу органа или системы органов и способное с высокой степенью точности моделировать в заданных контролируемых условиях различные физиологические и патологические процессы и структуры организма. Системы такого рода применяются в том числе для моделирования заболеваний глаза и его вспомогательного аппарата, для изучения его физиологии и для скрининга офтальмологических лекарственных препаратов [5]. Технически «орган-на-чипе» чаще всего представляет собой микрофлюидное устройство в виде пластины из прозрачного материала, в которой имеются микроканалы; реакционные камеры, содержащие в себе живые клетки или тканевые эквиваленты; мембраны, на которых также могут располагаться клетки; микроклапаны и насосы [5, 9]. Применительно к микрофизиологическим системам биопечать применяется как для изготовления одно- или многослойных тканевых конструкторов по технологиям, описанным в предыдущих разделах данного обзора, так и для изготовления самой микрофлюидной системы с перфузионными камерами и микроканалами [4]. Кроме того, в зависимости от дизайна микрофизиологической системы методом биопечати могут быть изготовлены сенсоры для регистрации состояния культивируемых в системе тканей и их реакций на различные стимулы. Компоненты для реализации различных воздействий на ткань также могут быть изготовлены при помощи биопринтера [36].

Прогрессирование нейродегенеративных процессов при глаукоме, макулярной дегенерации, катаракте, диабетической ретинопатии и иных заболеваниях, а также травмы и некоторые наследственные заболевания, такие как пигментный ретинит, могут приводить к полной необратимой утрате зрения. В данном случае восстановление зрения может быть достигнуто путем зрительного нейропротезирования, основанного на передаче полученного с электронных сенсоров сигнала, кодирующего изображение, в нервную систему посредством имплантируемых

электродных матриц напрямую, минуя поврежденные участки зрительного анализатора [37]. Обеспечение биосовместимости имплантируемых электродов и надежного электрического контакта с тканью является важным аспектом корректной работы зрительного нейропротеза. Кроме того, любое из актуальных мест имплантации (сетчатка, зрительный нерв, зрительная кора) в силу своей геометрической конфигурации обуславливает перспективность создания гибких мультиэлектродных матриц — как для лучшего контакта, так и для меньшей травматизации тканей. Данные задачи могут быть успешно решены путем изготовления имплантируемых мультиэлектродных матриц из биосовместимых токопроводящих гидрогелей методом биопечати. S. Agarwala и соавторами было описано создание биосовместимой гибкой конструкции из гидрогеля на основе желатин-метакрилата, полученной методом экструзионной биопечати и содержащей в себе токопроводящие дорожки, образованные наночастицами серебра. Полученная биоэлектронная конструкция демонстрировала стабильность во влажной среде и электрическую проводимость, достаточную для работы светодиода. Высеянные исследователями на данную конструкцию клетки мышечных миоцитов линии C2C12 демонстрировали жизнеспособность и пролиферировали. Конструкция обладает сочетанием прочности и эластичности, позволяющим придавать ей различные пространственные конфигурации [38], что имеет важное значение при имплантации в кору головного мозга, установке в качестве манжеты вокруг нервов или размещении на глазном дне.

Заключение

Биопечать широко применяется в экспериментальных исследованиях в различных областях медицины и биологии, обладая большими перспективами в клинической практике и в сфере регенеративной медицины как мощный инструмент тканевой инже-

нерии. Офтальмология не является исключением. Актуальные и перспективные направления применения биопечати в сфере офтальмологии преимущественно сводятся к созданию тканевых конструкторов, воспроизводящих различные части глазного яблока, например роговицу или сетчатку. При этом сами тканевые конструкторы могут как быть объектом исследований в сфере регенеративной медицины (что предполагает трансплантацию подобных структур в будущем для восстановления структуры и функции поврежденных частей зрительного анализатора), так и применяться в качестве модельных систем. Отдельно стоит выделить технологию микрофизиологических систем и систем «орган-на-чипе», различные элементы которых также могут быть изготовлены методом биопринтинга. Перспективным направлением может стать применение биопечати для изготовления биосовместимых имплантируемых мультиэлектродных матриц для зрительных нейропротезов.

Среди множества технологий биопечати наиболее часто в настоящее время применяется метод экструзионного биопринтинга, позволяющий использовать большое количество материалов, а также допускающий печать гидрогелями высокой вязкости и с высоким содержанием клеток. В качестве основы для изготовления биочипов могут быть использованы различные материалы, каждый из которых обладает рядом как слабых, так и сильных сторон, в связи с чем их чаще всего используют с различными модификациями (например, желатин-метакрилат).

Учитывая сложность строения органа зрения, нахождение в сравнительно небольшом органе тканей различных типов, технологии биопечати, в особенности по мере повышения их точности и разрешающей способности, обладают большими перспективами как в фундаментальной, так и в клинической офтальмологии и в смежных областях.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kačarević ŽP, Rider PM, Alkildani S, et al. An introduction to 3D bioprinting: possibilities, challenges and future aspects. *Materials*. 2018;11(11):2199. <https://doi.org/10.3390/ma11112199>
2. Daly AC, Prendergast ME, Hughes AJ, Burdick JA. Bioprinting for the Biologist. *Cell*. 2021;184(1):18–32. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.12.002>
3. Горбатов Р.О., Романов А.Д. Создание органов и тканей с помощью биопечати. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2017;3(63):3–9. Gorbатов RO, Romanov AD. Bioprinting of organs and tissues. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2017;3(63):3–9. (In Russ.). [https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-3\(63\)-3-9](https://doi.org/10.19163/1994-9480-2017-3(63)-3-9)
4. Sun W, Starly B, Daly AC, et al. The bioprinting roadmap. *Biofabrication*. 2020;12(2):022002. <https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab5158>
5. Кравченко С.В., Мясникова В.В., Сахнов С.Н. Применение технологии «орган-на-чипе» в экспериментальной офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(1):114–120. Kravchenko SV, Myasnikova VV, Sakhnov SN. Application of the organ-on-a-chip technology in experimental ophthalmology. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(1):114–120. (In Russ., In Engl.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313901114>
6. Dou C, Perez V, Qu J, Tsing A, Xu B, Li J. A state-of-the-art review of laser-assisted bioprinting and its future research trends. *ChemBioEng Reviews*. 2021;8(5):517–534. <https://doi.org/10.1002/cben.202000037>
7. Волотовский И.Д., Пинчук С.В. Трехмерная 3D-биопечать: основы технологии и ее использование в интересах биологии и медицины. *Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия биологических наук*. 2022;67(1):114–126. Volotovskii ID, Pinchuk SV. Three-dimensional 3D-bioprinting: the basis of technology and its application in the interests of biology and medicine. *Pro-*

- ceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. *Biological series = Vestsi Natsyonal'noi akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk*. 2022;67(1):114-126. (In Russ.).
https://doi.org/10.29235/1029-8940-2022-67-1-114-126
8. Tan G, Ioannou N, Mathew E, Tagalakis AD, Conceptualisation DAL, Conceptualisation CYWM. 3D printing in Ophthalmology: From medical implants to personalised medicine. *Int J Pharmaceut*. 2022;625:122094. https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122094
 9. Kravchenko SV, Myasnikova VV, Sakhnov SN. The Chick Embryo and Its Structures as a Model System for Experimental Ophthalmology. *Bull Exp Biol Med*. 2023;174(4):405-412. https://doi.org/10.1007/s10517-023-05718-0
 10. Angelopoulos I, Allenby MC, Lim M, Zamorano M. Engineering inkjet bioprinting processes toward translational therapies. *Biotechnol Bioengin*. 2020;117(1):272-284. https://doi.org/10.1002/bit.27176
 11. Леонов Д.В., Спирина Ю.А., Яценко А.А., Кушнарев В.А., Устинов Е.М., Баранников С.В. Перспективные технологии 3D биопечати. *Итоги науки и техники. Биология*. 2021;63(4):309-321.
Leonov DV, Spirina YuA, Yatsenko AA, Kushnarev VA, Ustinov EM, Barannikov SV. Advanced 3D Bioprinting Technologies. *Tekhnologiya*. 2021;63(4):309-321. (In Russ.).
https://doi.org/10.31857/S0041377121040064
 12. Pati F, Jang J, Lee JW, Cho DW. Extrusion bioprinting. In: Atala A, Yoo J.J., eds. *Essentials of 3D biofabrication and translation*. Academic Press. 2015;123-152. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800972-7.00007-4
 13. Zhang YS, Haghighatshahi G, Hübner T, et al. 3D extrusion bioprinting. *Nat Rev Meth Primers*. 2021;1(1):75. https://doi.org/10.1038/s43586-021-00073-8
 14. Ramesh S, Harrysson OL, Rao PK, et al. Extrusion bioprinting: Recent progress, challenges, and future opportunities. *Bioprinting*. 2021;21:e00116. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2020.e00116
 15. Choudhury D, Anand S, Naing MW. The arrival of commercial bioprinters — Towards 3D bioprinting revolution? *Int J Bioprint*. 2018;4(2):139. https://doi.org/10.18063/IJB.v4i2.139
 16. Stapenhorst F, dos Santos MG, Prestes JP, Alcantara BJ, Borges MF, Pranke P. Bioprinting: A promising approach for tissue regeneration. *Bioprinting*. 2021;22:e00130. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2021.e00130
 17. Solis LH, Ayala Y, Portillo S, Vazela-Ramirez A, Aguilera R, Boland T. Thermal inkjet bioprinting triggers the activation of the VEGF pathway in human microvascular endothelial cells in vitro. *Biofabrication*. 2019;11(4):045005. https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab25f9
 18. Коздун А.М., Терешченко А.В., Трифаненкова И.Г. и др. Влияние раствора пептидов на процессы ангиогенеза роговицы крысы в эксперименте. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2021;17(2):314-318.
Kodunov AM, Tereshchenko AV, Trifanenkova IG, et al. Effect of the peptide solution on the processes of rat cornea angiogenesis in experiment. *Saratov Journal of Medical Scientific Research = Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2021;17(2):314-318. (In Russ.).
 19. Norotte C, Marga FS, Niklason LE, Forgacs G. Scaffold-free vascular tissue engineering using bioprinting. *Biomaterials*. 2009;30(30):5910-5917. https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2009.06.034
 20. Gao Q, Kim BS, Gao G. Advanced strategies for 3D bioprinting of tissue and organ analogs using alginate hydrogel bioinks. *Marine Drugs*. 2021;19(12):708. https://doi.org/10.3390/md19120708
 21. Шамоян Г.М., Трофименко А.И., Кале А.Х. и др. Влияние d-аспарагина на биосовместимость модифицированного альгинатного гидрогеля со скелетной мышечной тканью крысы. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2018;1(65):67-70.
Shamoyan GM, Trofimenko AI, Kade AH, et al. The influence of d-asparagine on the biocompatibility of the modified alginate hydrogel with the rat's skeletal muscle tissue. *Journal of Volgograd State Medical University = Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2018;1(65):67-70. (In Russ.).
https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-1(65)-67-70
 22. Rastogi P, Kandasubramanian B. Review of alginate-based hydrogel bioprinting for application in tissue engineering. *Biofabrication*. 2019;11(4):042001. https://doi.org/10.1088/1758-5090/ab331e
 23. Glukhova SA, Molchanov VS, Lokshin BV, et al. Printable alginate hydrogels with embedded network of halloysite nanotubes: Effect of polymer cross-linking on rheological properties and microstructure. *Polymers*. 2021;13(23):4130. https://doi.org/10.3390/polym13234130
 24. Li H, Liu S, Lin L. Rheological study on 3D printability of alginate hydrogel and effect of graphene oxide. *Int J Bioprint*. 2016;2(2):54-66. https://doi.org/10.18063/IJB.2016.02.007
 25. Zhang Y, Zhou D, Chen J, Zhang X, Li X, Zhao W, Xu T. Biomaterials Based on Marine Resources for 3D Bioprinting Applications. *Marine Drugs*. 2019;17(10):555. https://doi.org/10.3390/md17100555
 26. Sorushanova A, Delgado LM, Wu Z, Sholugu N, Kshirsagar A, Raghunath R, Mullen AM, Bayon Y, Pandit A, Raghunath M, Zeugolis DI. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Adv Mater*. 2019;31:1801651. https://doi.org/10.1002/adma.201801651
 27. Atza G, Tempfer H, Kaser-Eichberger A, Traweger A, Heindl LM, Schroedl F. Is the human sclera a tendon-like tissue? A structural and functional comparison. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2022;240:151858. https://doi.org/10.1016/j.aanat.2021.151858
 28. Osidak EO, Kozhukhov VI, Osidak MS, Domogatsky SP. Collagen as bio-ink for bioprinting: A comprehensive review. *Int J Bioprint*. 2020;6(3):270. https://doi.org/10.18063/IJB.v6i3.270
 29. Lin K, Zhang D, Macedo MH, Cui W, Sarmiento B, Shen G. Advanced Collagen-Based Biomaterials for Regenerative Biomedicine. *Adv Funct Mater*. 2019;29:1804943. https://doi.org/10.1002/adfm.201804943
 30. Naomi R, Bahari H, Ridzuan PM, Othman F. Natural-based biomaterial for skin wound healing (Gelatin vs. collagen): Expert review. *Polymers*. 2021;13(14):2319. https://doi.org/10.3390/polym13142319
 31. Layrolle P, Payoux P, Chavanas S. Message in a Scaffold: Natural Biomaterials for Three-Dimensional (3D) Bioprinting of Human Brain Organoids. *Biomolecules*. 2022;13(1):25. https://doi.org/10.3390/biom13010025
 32. Fuest M, Yam GHF, Mehta JS, Duarte Campos DF. Prospects and challenges of translational corneal bioprinting. *Bioengineering*. 2020;7(3):71. https://doi.org/10.3390/bioengineering7030071
 33. Isaacson A, Swioklo S, Cannon CJ. 3D bioprinting of a corneal stroma equivalent. *Exper Eye Res*. 2018;173:188-193. https://doi.org/10.1016/j.exer.2018.05.010
 34. Shi P, Edgar TY, Yeong WY, Laude A. Hybrid three-dimensional (3D) bioprinting of retina equivalent for ocular research. *Int J Bioprint*. 2017;3(2):008. https://doi.org/10.18063/IJB.2017.02.008
 35. Wang P, Li X, Zhu W et al. 3D bioprinting of hydrogels for retina cell culturing. *Bioprinting*. 2018;12:e00029. https://doi.org/10.1016/j.bprint.2018.e00029
 36. Yang Q, Lian Q, Xu F. Perspective: fabrication of integrated organ-on-a-chip via bioprinting. *Biomicrofluidics*. 2017;11(3):031301. https://doi.org/10.1063/1.4982945
 37. Крайченко С.В., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. Современные концепции бионического зрения. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(3):95-101.
Kravchenko SV, Sakhnov SN, Myasnikova VV. Modern concepts of bionic vision. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):95-101. (In Russ., In Engl.).
https://doi.org/10.17116/oftalma.202213803195
 38. Agarwala S, Lee JM, Ng WL, Layani M, Yeong WY, Magdassi S. A novel 3D bioprinted flexible and biocompatible hydrogel bioelectronic platform. *Biosensors Bioelectronics*. 2018;102:365-371. https://doi.org/10.1016/j.bios.2017.11.039

Поступила 30.05.2023

Received 30.05.2023

Принята к печати 19.07.2023

Accepted 19.07.2023

Вестник офтальмологии
2023, Т. 139, №5, с. 113–120
<https://doi.org/10.17116/oftalma2023139051113>

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2023, vol. 139, №5, pp. 113–120
<https://doi.org/10.17116/oftalma2023139051113>

Интраоперационная оптическая когерентная томография в витреоретинальной хирургии

© Ю.Н. ЮСЕФ^{1, 2}, Д.В. ПЕТРАЧКОВ¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней им. М.М. Краснова» Минобрнауки России, Москва, Россия;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Данный обзор литературы посвящен использованию интраоперационной оптической когерентной томографии (ИОКТ) в витреоретинальной хирургии. Рассмотрены исторические аспекты развития данной технологии — от портативных устройств до интегрированных в хирургический микроскоп оптических когерентных томографов. Внимание уделено не только преимуществам, рассмотрены также ограничения и ряд недостатков этой технологии, которые в настоящее время ввиду накопленного опыта становятся очевидными. В обзоре также рассмотрены перспективы развития ИОКТ и возможные пути решения проблем.

Кроме того, приведены и систематизированы клинические находки, которые можно выявить при помощи ИОКТ при таких заболеваниях, как ретинальная отслойка сетчатки, осложнения пролиферативной диабетической ретинопатии, макулярная патология и др.

Ключевые слова: интраоперационная оптическая когерентная томография, витреоретинальная хирургия, ретинальная отслойка сетчатки, пролиферативная диабетическая ретинопатия, эпимакулярный фиброз, сквозной макулярный разрыв.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юсеф Ю.Н. — e-mail: 9695949@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Петрачков Д.В. — e-mail: petrachkov@doctor.com; <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Автор ответственный за переписку: Петрачков Денис Валериевич — e-mail: petrachkov@doctor.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Юсеф Ю.Н., Петрачков Д.В. Интраоперационная оптическая когерентная томография в витреоретинальной хирургии. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):113–120. <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139051113>

Intraoperative optical coherence tomography in vitreoretinal surgery

© YU.N. YUSEF^{1, 2}, D.V. PETRACHKOV¹

¹Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

This article reviews literature on the use of intraoperative optical coherence tomography (iOCT) in vitreoretinal surgery, describes the historical aspects of the development of this technology from portable devices to optical coherence tomographs integrated into the surgical microscope, considers the advantages, limitations and disadvantages of this technology, which are now becoming obvious due to the accumulated experience. The review also explores the prospects for the development of iOCT and possible ways to solve its problems.

In addition, the review presents and systematizes clinical findings that can be revealed with iOCT in such diseases as rhegmatogenous retinal detachment, complications of proliferative diabetic retinopathy, macular pathology, etc.

Keywords: intraoperative optical coherence tomography, vitreoretinal surgery, rhegmatogenous retinal detachment, proliferative diabetic retinopathy, epimacular fibrosis, penetrating macular hole.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yusef Yu.N. — <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Petrachkov D.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4757-5584>

Corresponding author: Petrachkov D.V. e-mail: petrachkov@doctor.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Yusef YuN, Petrachkov DV. Intraoperative optical coherence tomography in vitreoretinal surgery. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):113–120. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139051113>

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является неинвазивным методом прижизненной визуализации, в котором используется принцип низкокогерентной интерферометрии для получения изображения среза сетчатки [1–4].

Исторические аспекты развития ОКТ

Впервые возможность получения срезов сетчатки при помощи ОКТ была продемонстрирована группой исследователей, возглавляемой J.G. Fujimoto, в 1991 г. Однако первые прототипы и коммерческие устройства имели низкую разрешающую способность и невысокую скорость сканирования, что наряду с громоздкостью устройств препятствовало их использованию в хирургии. Современные приборы для ОКТ имеют высокую разрешающую способность и позволяют в режиме реального времени *in vivo* бесконтактным способом получить томографические срезы сетчатки и зрительного нерва.

В 2009 г. P.N. Dayani и соавторы представили портативное устройство для интраоперационной ОКТ-диагностики при витреоретинальных операциях. Используя ручной зонд, ученые получили изображения сетчатки во время операций при эпимакулярном фиброзе (ЭМФ), сквозном макулярном разрыве (СМР) и витреомакулярном тракционном синдроме [5, 6]. Впервые в режиме реального времени удалось визуализировать взаимоотношение микроархитектоники тканей глаза и инструментов, которые невозможно обнаружить с помощью традиционной микроскопии [5, 7]. При этом имелся существенный недостаток — значительная потеря времени, связанная с необходимостью смены приборов (микроскопа и портативного томографа), что требовало определенного времени на настройку приборов. Кроме того, такой подход имел другие ограничения, например увеличение времени операции вследствие ожидания получения изображений, а также артефакты движения, проблемы со стабилизацией изображения и длительный период обучения [5, 6].

Одним из направлений в совершенствовании интраоперационной ОКТ (ИОКТ) стало использование игловидных зондов, диаметр которых позволял малоинвазивно манипулировать через хирургические порты, установленные в области плоской части цилиарного тела. Так, было разработано устройство с диаметром рабочего наконечника 21 G, устройство обеспечивало скорость В-сканирования 0,5 кадра в секунду с поперечным разрешением 7,6–10,4 мкм [7]. Позднее было предложено устройство с наконечниками диаметром 23 и 25 G, диапазоном поперечного сканирования 3–4 мм, латеральным разрешением 25–35 мкм и скоростью В-сканирования 5 кадров в секунду [8]. Используя этот зонд, исследователи успешно контролировали различные интраопераци-

онные манипуляции и визуализировали микроархитектонику сетчатки [9].

Разработка игловидных ОКТ-зондов сделала возможным совмещение ОКТ-технологий и витреоретинальных хирургических инструментов, что позволяет получить обратную связь с кончиком рабочей части инструмента, установив волоконно-оптический ОКТ-зонд вдоль или внутри рабочей трубки пинцета или витреотома. ОКТ-зонд в основном использовали в качестве одностороннего осевого измерителя с разрешением в микрометровом масштабе. Практически на основе этого была реализована система активного подавления тремора, а также обеспечена обратная связь при использовании совместной платформы роботизированной хирургии [9–11].

Следующим шагом в развитии ИОКТ был переход к устройствам, установленным на микроскоп. Первым коммерчески доступным устройством, предлагающим эту функцию, стал Bioptigen EnVisu (Leica Microsystems, Германия) [12, 13].

Первое крупномасштабное проспективное многоцентровое исследование использования портативного устройства ИОКТ в офтальмохирургической практике — PIONEER (The Prospective Intraoperative and Perioperative Ophthalmic Imaging with Optical Coherence Tomography) [12]. Данное исследование показало возможность клинического использования ИОКТ, включая оценку влияния ИОКТ на принятие решений хирургом и безопасности портативной системы, установленной на микроскопе (Bioptigen). В исследование было включено 531 наблюдение (275 и 256 случаев хирургических вмешательств на переднем и заднем сегментах глаза соответственно) с использованием ИОКТ, которую удалось выполнить в 98% случаев [12].

ИОКТ использовали в процессе различных витреоретинальных вмешательств, но наиболее распространенной операцией был пилинг эпиретинальных мембран. Подход к этой процедуре был изменен в 8% случаев на основании результатов ИОКТ. Среднее время, в течение которого операция была приостановлена для выполнения ИОКТ, составляло 4,9 мин на сеанс сканирования, и каких-либо побочных эффектов, связанных с ИОКТ, отмечено не было. Таким образом, исследование PIONEER продемонстрировало безопасность, осуществимость и хирургическую полезность системы ИОКТ [12].

Основные положительные моменты установки портативного устройства ИОКТ на микроскоп связаны с высокой стабильностью сканирования и возможностью осуществления навигации при помощи педали микроскопа. Стабилизация микроскопа значительно ускорила получение изображений, улучшила качество сканов и повысила удобство использования. Однако сохранились потери времени операции из-за перехода между фокусировкой микроскопа и ИОКТ, что затрудняло интраопераци-

онный контроль хирургии в режиме реального времени [13–16].

С целью устранения вышеперечисленных недостатков ОКТ-устройств были разработаны интегрированные в микроскоп системы, которые обеспечивали обратную связь в режиме реального времени и позволяли контролировать анатомические изменения, происходящие во время хирургических манипуляций [13, 15, 16]. Интегрированная ИОКТ показала себя эффективным методом мониторинга в хирургии переднего и заднего сегмента глаза [17].

Второе большое исследование получило название DISCOVER (The Determination of Feasibility of Intraoperative Spectral-Domain Microscope Combined/Integrated OCT Visualization during En Face Retinal and Ophthalmic Surgery), оно явилось продолжением исследования PIONEER и было начато в 2014 г. для оценки осуществимости и полезности использования интегрированной в микроскоп ИОКТ во время офтальмохирургии. DISCOVER — это моноцентровое проспективное исследование с участием нескольких хирургов. В него было включено 820 пациентов, имеющих показания к оперативному лечению изменений переднего или заднего сегмента глаза, которым в течение 3-летнего периода была выполнена ИОКТ с помощью интегрированной в микроскоп системы (Zeiss Rescan 700, Carl Zeiss, Германия; Leica EnFocus, Leica Microsystems, Германия, или исследовательский прототип, разработанный в Cole Eye Institute, США). Клинические наблюдения были задокументированы, ИОКТ проводилась хирургом в соответствии с протоколом на заранее определенных этапах операции, и каждый хирург заполнял анкету после операции, чтобы оценить результат ИОКТ [18].

Исследование DISCOVER дополнительно подтвердило клиническую полезность ИОКТ. По мнению участников исследования, метод в 60% случаев дает ценную информацию и в 29,2% случаях влияет на хирургическую тактику. Отмечено, что ИОКТ наиболее полезна во время процедуры пилинга эпиретинальных мембран [18–21].

В исследовании DISCOVER мембранопилинг был выполнен 272 пациентам (45% случаев) по различным показаниям (в основном ЭМФ, СМР, пролиферативная витреоретинопатия). Интересно, что у 35 пациентов (19,8% случаев), у которых, по мнению хирурга, эпиретинальная мембрана была удалена полностью, по данным ИОКТ были выявлены остаточные мембраны (следует отметить, что витальные красители не применялись). И напротив, в 95 случаях, в которых, по мнению хирургов, остались фрагменты мембран после пилинга, ИОКТ показала полное удаление у 38 (40,0%) пациентов, что позволило исключить ненужные хирургические манипуляции [18].

Во время отделения задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) у 15 (15,8%) пациентов ИОКТ позволила иден-

тифицировать наличие СМР, что потребовало пилинга внутренней пограничной мембраны (ВПМ) и газовой тампонады [18].

Кроме того, исследование DISCOVER выявило различия ИОКТ-стратегии при вмешательствах на переднем и заднем сегментах глаза. В исследовании была представлена возможность двух типов визуализации: первый — выведение изображения в высоком разрешении на экран монитора, второй — технология heads-up display для отображения ИОКТ-изображений в окулярах микроскопа [18, 22].

В процессе хирургического вмешательства на переднем сегменте глаза участники исследования предпочитали ИОКТ в режиме реального времени посредством heads-up display, что позволяло проводить манипуляции под контролем ИОКТ. Большую часть оперативных вмешательств составила сквозная кератопластика, в процессе которой большинство хирургических манипуляций выполняют «под» интересующими тканями, что приводит к минимальному затенению от хирургических инструментов и позволяет получать непрерывную визуализацию. В процессе хирургии заднего сегмента металлические инструменты, расположенные над поверхностью сетчатки, приводят к значительному затенению. Исходя из этого, витреоретинальные хирурги предпочитали статическую визуализацию на экране монитора (в 69% случаев). Кроме того, при таком типе хирургии требуется ИОКТ максимально высокого разрешения для визуализации тонкой архитектоники сетчатки, которую не может дать инъекция в окуляры микроскопа [22].

С учетом вышеперечисленных проблем логичным шагом была интеграция ИОКТ с 3D-системами визуализации (стереомонитор, шлем виртуальной реальности и т.д.), которая позволила совместить достоинство высокоразрешающих мониторов и одновременное наблюдение за хирургическим полем и данными ИОКТ в режиме реального времени. Иногда такую компоновку называют 4D-визуализацией, имея в виду, что к пространственному восприятию хирургического поля дополнительно добавляется ИОКТ. Однако чаще под технологией 4D-хирургической визуализации понимают четырехмерную ИОКТ — объемная ОКТ в режиме реального времени может отображать до 10 объемных сканов в секунду [23–25]. Помимо этого 4D-ИОКТ позволяет хирургу точно оценивать расстояние инструментов от поверхности интересующей ткани и контролировать взаимодействие между инструментами и сетчаткой/преретинальными мембранами практически в реальном времени [24, 26].

Визуализация 4D-ИОКТ была применена в процессе 48 операций на глазах человека, и было продемонстрировано, что она обеспечивает визуализацию зоны интереса в соответствии с предоперационным диагнозом в 93% случаев на сетчатке и в 100% случаев на структурах переднего сегмента глаза [23, 25].

Крайне важным для технологии ИОКТ, интегрированной в микроскоп, является выведение изображения и управление ИОКТ, особенно при получении данных в режиме реального времени. В настоящее время этот принцип реализован в нескольких вариантах выведения изображения [1, 9, 23, 26, 27].

Преимущества и недостатки основных технологий ИОКТ

Выведение на отдельный дисплей:

— преимущества — возможность детально рассмотреть ОКТ-картину с высоким разрешением;
— недостаток — отсутствие возможности получать данные ИОКТ в онлайн-режиме, что требует остановки операции; при этом необходимо отметить, что через год использования ОКТ-картины потребность наблюдения ОКТ «вживую» снижается с 45 до 20% (что объясняли прекращением wow-эффекта).

Heads-up display:

— преимущества — возможность наблюдения одновременно как за операционным полем, так и за ОКТ-картиной;
— недостатки — изображение в окулярах не позволяет получить высокое разрешение; кроме того, изображение в окулярах имеет определенную яркость и поэтому засвечивает все хирургическое поле, что уменьшает его видимость.

Интеграция ОКТ изображения с 3D-визуализирующими системами (стереомонитор, шлем виртуальной реальности). В настоящее время является наиболее перспективной и позволяет хирургу получать ИОКТ-изображение в высоком разрешении в режиме реального времени.

Клиническое применение ИОКТ в витреоретинальной хирургии

Макулярная патология

Хирургия ЭМФ является одним из наиболее частых показаний к витреоретинальной хирургии и требует высокого уровня визуализации как эпиретинальных мембран, так и поверхности сетчатки. С. Leisner и соавторы в проспективном исследовании с использованием ИОКТ, интегрированной в операционный микроскоп, во время процедуры пилинга мембраны показали способность ИОКТ улучшать визуализацию нижележащих мембран и фиксировать тонкие изменения архитектоники после пилинга [28].

Исследование С.І. Falkner-Radler и соавторов показало, что пилинг мембраны с обратной ИОКТ-связью можно проводить без использования адьювантных красителей в 31% случаев, тем самым сокращая время операции и риск изменений сетчатки

из-за использования этих красителей [29]. Возможность удаления эпиретинальных мембран без окрашивания с ИОКТ-контролем в последующем была подтверждена и в других исследованиях [30, 31].

Влияние результатов ИОКТ на принятие решений хирургом при ЭМФ было продемонстрировано во многих исследованиях [1, 13, 18–21, 28, 31, 32]. Визуализация ЭМФ в некоторых случаях довольно затруднительна, что приводит к неполному удалению мембраны. Несколько исследований показали несоответствие между изображением с операционного микроскопа и данными ИОКТ. В 12–19% случаев ИОКТ выявила субклинические остаточные мембраны, что потребовало дополнительного пилинга мембраны [12, 18].

В исследовании DISCOVER ИОКТ-изображения были получены в 149 случаях (98,6%); сбой в работе микроскопа и программного обеспечения ограничили визуализацию в двух случаях. Хирурги предпочли статическую обратную связь (на отдельном мониторе) в процессе 102 (68,9%) операций, обратную связь в режиме реального времени (инъекция изображения в окуляры микроскопа) — в 37 (25%), комбинацию — в одном случае (0,7%). В целом хирурги сообщили, что ИОКТ обеспечила ценную обратную связь при проведении 111 (75%) операций при ЭМФ [33].

ИОКТ при ЭМФ может быть полезна в следующих клинических ситуациях [1, 31–33]:

- подтверждение полного пилинга;
- идентификация края мембраны для начала пилинга;
- подтверждение отсутствия СМР;
- выявление субклинической отслойки сетчатки;
- выявление субретинальной жидкости (СРЖ) со СМР.

ИОКТ позволила изучить анатомические изменения, происходящие во время операции [10, 13, 34]. Исследования показали, что удаление ВПМ во время операции при СМР может вызвать изменения геометрии отверстия и внешней архитектоники сетчатки [34]. В частности, субретинальная гипорефлексивность между эллипсоидной зоной и пигментным эпителием сетчатки наблюдалась на ИОКТ в различные моменты хирургического вмешательства [34]. Предварительные исследования показали, что расширение эллипсоидной зоны до высоты пигментного эпителия сетчатки после пилинга ВПМ может быть связано со скоростью анатомической нормализации после хирургического восстановления, и было показано, что оно коррелирует с восстановлением зрения [34]. Эти изменения, в свою очередь, могут иметь значение для анатомического успеха, определяемого как первичное закрытие макулярного отверстия [34].

В контролируемом исследовании (95 случаев СМР) было показано, что применение ИОКТ

возможно при пилинге ВПМ без использования витальных красителей и позволяет во всех случаях контролировать удаление мембран, что повышает частоту закрытия макулярных разрывов и обеспечивает более высокие функциональные результаты. Кроме того, данные ИОКТ позволяют более точно определять выбор метода тампонады при СМР [31].

Целью операции при витреомакулярном тракционном синдроме является отделение ЗГМ, однако при этом довольно часто хирург может потерять «крышу» так называемой «кисты», что приводит к развитию СМР. Применение ИОКТ является полезным при данном типе хирургии, так как обеспечивает в режиме реального времени [10, 29, 35]:

- оценку степени витреомакулярной адгезии и разрешение тракции;
- визуализацию «кисты без крыши» после подъема ЗГМ;
- идентификацию субклинического СМР;
- фиксацию неполного отслоения мембран.

Эти результаты могут помочь в принятии хирургических решений, например, об использовании газовой тампонады или пилинге ВПМ [29, 35].

Л.М. Lytvynchuk и соавторы использовали ИОКТ в хирургическом лечении синдрома «утреннего сияния» (от англ. morning glory syndrome; увеличение диска и ямки зрительного нерва и связанные с ним отслойка сетчатки и ретиношизис в центральной зоне). В ходе операции при помощи ИОКТ была выявлена плотная адгезия между задним уплотненным стекловидным телом, эпипапиллярной областью и макулой. В результате было высказано предположение, что сила тракции стекловидного тела была основной причиной отслойки сетчатки [36].

Регматогенная отслойка сетчатки (РОС)

Л.В. Lee и S.K. Srivastava при помощи ИОКТ продемонстрировали на клиническом материале наличие остаточной СРЖ, несмотря на визуальное прилегание сетчатки под перфторорганическими соединениями (ПФОС) [37].

Исследование DISCOVER показало, что данные ИОКТ влияют на принятие хирургами решений в 21% случаев РОС и позволяют идентифицировать оптимальное место дренирования на основе высоты СРЖ. Выявленные диагностические находки на основе ИОКТ в хирургии РОС: СРЖ — 65 случаев (54,2%), субклинический СМР — 6 случаев (5%), оккультные суб- и преретинальные мембраны — 21 случай (17,5%) [18, 20].

Таким образом, ИОКТ во время лечения РОС позволяет визуализировать [18, 20, 36, 38]:

- СРЖ;
- центральные и периферические разрывы сетчатки;
- остаточное преретинальное или субретинальное ПФОС;

— суб- и преретинальные пролиферативные мембраны;

— витреоретинальные тракции.

Также ИОКТ позволяет дифференцировать:

- ретиношизис и отслойку сетчатки;
- СРЖ и хориоидальное кровоизлияние;
- контузионные изменения сетчатки и дегемоглобинизированное преретинальное кровоизлияние.

Субмакулярная хирургия. Еще одной областью применения ИОКТ являются субмакулярные операции, включая генную терапию, имплантацию протеза сетчатки и субретинальную инъекцию активатора плазминогена при субмакулярном кровоизлиянии [39–41].

Субретинальные инъекции могут вызывать серьезные осложнения, включая хориоидальные кровоизлияния, РОС, гемофтальм и рефлюкс терапевтических средств [42]. Эти операции требуют точности, и ИОКТ помогает подтвердить, что фармакологический препарат был введен в субретинальное, а не в супрахориоидальное пространство. N.Z. Gregori и соавторы показали, что интегрированная в микроскоп ИОКТ помогает визуализировать микроанатомию сетчатки во время создания небольшого субретинального пузырька со сбалансированным солевым раствором в рамках подготовки к проведению субретинальной генной терапии. При помощи ИОКТ можно непосредственно наблюдать за увеличением субретинального пузырька, так как при генной терапии необходимо избегать попадания препарата под пигментный эпителий сетчатки или в супрахориоидальное пространство [40, 43].

Под контролем ИОКТ также возможно более точно позиционировать протез сетчатки [39]. Три имплантата Argus II были введены с использованием обратной связи посредством ИОКТ при лечении пигментного ретинита. Во всех случаях позиционирование имплантата было подтверждено до и после установки ретинального штифта [18].

Лечение осложнений пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДР). Наиболее частыми осложнениями ПДР, которые требуют витреоретинального вмешательства, являются гемофтальм и тракционная отслойка сетчатки. В частности, при гемофтальме использование ИОКТ имеет наибольшую информативность, ввиду того что при этой патологии невозможно оценить состояние макулярной зоны на дооперационном этапе [1].

В одном из исследований было выявлено, что 4D-ИОКТ во время витректомии при осложнениях ПДР была полезна для определения плоскостей ткани и полного рассечения фиброваскулярных мембран и оценки необходимости дальнейшего отслаивания мембран. При этом в 20% случаев не удалось получить качественного изображения ввиду высокой отслойки сетчатки и невозможности сфокусировать изображение [24].

ИОКТ позволяла оценить изменения макулярной области у пациентов с ПДР после удаления гемофтальма, степень изменения сетчатки при ЭМФ и вид макулярного разрыва. Важной при ПДР является дифференциальная диагностика шизиса и отслойки сетчатки, которую ИОКТ позволяет выполнять на высоком качественном уровне [24].

При тяжелых формах тракционной отслойки сетчатки при ПДР эффективным методом диссекции пролиферативных мембран является вискодиссекция, однако наиболее частой проблемой при этом становится введение вискоэластика не между сетчаткой и пролиферативной мембраной, в полость гиалоидошизиса. При выполнении вискодиссекции ИОКТ позволяет определить плоскость распространения вискоэластика и при необходимости внести коррективы [24].

Во время процедур, направленных на лечение ПДР, ИОКТ позволяет идентифицировать хирургические плоскости тканей и дифференцировать фиброваскулярную пролиферативную ткань, приводящую к тракционной отслойке сетчатки. Примеры обратной связи ИОКТ, которые изменили принятие хирургических решений во время операций при осложнениях ПДР, включали идентификацию скрытых разрывов сетчатки, подтверждение отсутствия разрыва сетчатки, визуализацию оптимальных плоскостей рассечения и дифференциацию между разрывом или растяжением и отслойкой сетчатки [18].

Использование ИОКТ для визуализации внутриглазных опухолей

При биопсии новообразований сетчатки и хориоидеи ИОКТ использовали для определения зоны биопсии и оценки ткани после биопсии. Результаты ИОКТ повлияли на тактику в шести случаях из восьми [18].

Ограничения ИОКТ

Несмотря на то что за последние несколько лет в использовании ИОКТ были достигнуты значительные успехи, у этого диагностического подхода есть несколько ограничений. В современных системах микроскопов поле зрения хирурга и размер ОКТ-изображений ограничены размером хирургических окуляров [44].

Представление ОКТ-изображений на внешнем мониторе может быть полезным благодаря большому

размеру и высокому разрешению дисплея, но это требует от хирурга отведения взгляда от операционного поля, что приведет к кратковременной потере контроля за операцией. Интеграция ИОКТ в 3D-системы визуализации для витреоретинальной хирургии является потенциальным направлением для дальнейшего развития [1].

Современные металлические хирургические инструменты создают абсолютное затенение, ограничивая визуализацию подлежащих тканевых структур и взаимодействие инструмента с тканью. Так, J.P. Ehlers и соавт. (2017) сообщили об использовании разработанных ими новых инструментов, совместимых с ИОКТ, включая мембранные скребки и витреоретинальные пинцеты [45]. Эти инструменты сделаны из полупрозрачного жесткого пластика, что позволяет уменьшить светорассеяние, улучшить видимость ткани, лежащей непосредственно под инструментами, и видимость всего кончика инструмента [24, 45]. Дальнейшее развитие инструментов, совместимых с ИОКТ, и усовершенствование программных алгоритмов для минимизации артефактов позволяют проводить более точные манипуляции с тканями [46]. Кроме того, будет полезна разработка автоматизированного отслеживания рабочей зоны инструментов ИОКТ, что позволит свести к минимуму нагрузку хирурга, связанную с ручным наведением ИОКТ-сканов во время операции [45].

Заключение

За последнее десятилетие ИОКТ стала ценным методом визуализации в витреоретинальной хирургии, позволяющим получать обратную связь в режиме реального времени. ИОКТ обеспечивает дополнительную информацию об изменениях микроархитектоники сетчатки в процессе хирургических манипуляций, тем самым уменьшая их количество, и способствует безопасной хирургической технике. Решение таких вопросов, как оптимизация обратной связи на 3D-дисплее, разработка инструментов, совместимых с ОКТ, и улучшение навигации обеспечит широкую интеграцию и использование этой технологии в клинической практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ung C, Miller JB. Intraoperative Optical Coherence Tomography in Vitreoretinal Surgery. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(4):312-316. <https://doi.org/10.1080/08820538.2019.1620811>
2. Ringel MJ, Tang EM, Tao YK. Advances in multimodal imaging in ophthalmology. *Ther Adv Ophthalmol*. 2021;13:25158414211002400. Published 2021 Mar 19. <https://doi.org/10.1177/25158414211002400>
3. Benda T, Studený P. Intraoperative optical coherence tomography — available technologies and possibilities of use. A review. *Cesk Slov Ophthalmol*. 2022 Winter;2(Ahead of Print):1001-1010.
4. Аветисов К.С., Большунов А.В., Аветисов С.Э., Юсеп Ю.Н., Иванов М.Н., Соболев Э.Н., Сакалова Е.Д. Гибридная (фемтолазерная) факхирургия и состояние макулярной зоны сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2017;4(133):97-102.

- Avetisov KS, Bol'shynov AV, Avetisov SE, Yusef YuN, Ivanov MN, Sobol EN, Sakalova ED. Hybrid (femtosecond laser-assisted) phaco surgery and the state of the macula. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2017;4(133):97-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133497-102>
5. Dayani PN, Maldonado R, Farsiu S, Toth CA. Intraoperative use of handheld spectral domain optical coherence tomography imaging in macular surgery. *Retina*. 2009;29(10):1457-1468. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181b266bc>
6. Branchini LA, Gurley K, Duker JS, Reichel E. Use of handheld intraoperative spectral-domain optical coherence tomography in a variety of vitreoretinal diseases. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(1):49-54. <https://doi.org/10.3928/23258160-20151214-07>
7. Joos KM, Shen JH. Miniature real-time intraoperative forward-imaging optical coherence tomography probe. *Biomed Opt Express*. 2013;4(8):1342-1350. <https://doi.org/10.1364/BOE.4.001342>
8. Asami T, Terasaki H, Ito Y, Sugita T, Kaneko H, Nishiyama J, Namiki H, Kobayashi M, Nishizawa N. Development of a fiber-optic optical coherence tomography probe for intraocular use. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT568. <https://doi.org/10.1167/iov.15-18853>
9. Carrasco-Zevallos OM, Viehland C, Keller B, Draelos M, Kuo AN, Yoth CA, Izatt JA. Review of intraoperative optical coherence tomography: technology and applications [Invited]. *Biomed Opt Express*. 2017;8(3):1607-1637. <https://doi.org/10.1364/BOE.8.001607>
10. Байбородов Я.В., Балашевич Л.И. Микроинвазивное хирургическое лечение первой стадии макулярного разрыва без витрэктомии под интраоперационным ОКТ-контролем. *Офтальмохирургия*. 2017;(1):53-58. Bayborodov YaV, Balashevich LI. Microinvasive surgical treatment of macular hole of stage 1 without vitrectomy under the intra-operative OCT control. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftalmokhirurgiya*. 2017;(1):53-58. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2017-1-53-58>
11. Ahronovich EZ, Simaan N, Joos KM. A Review of Robotic and OCT-Aided Systems for Vitreoretinal Surgery. *Adv Ther*. 2021;38(5):2114-2129. <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01692-z>
12. Ehlers JP, Dupps WJ, Kaiser PK, Goshe J, Singh RP, Petkovsek D, Srivastava SK. The prospective intraoperative and perioperative ophthalmic imaging with optical coherence tomography (PIONEER) study: 2-year results. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):999-1007. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.07.034>
13. Ray R, Baranano DE, Fortun JA, Schwent BJ, Cribbs BE, Bergstrom CS, Hubbard GB, Srivastava SK. Intraoperative microscope-mounted spectral domain optical coherence tomography for evaluation of retinal anatomy during macular surgery. *Ophthalmology*. 2011;118(11):2212-2217. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.04.012>
14. Binder S, Falkner-Radler CI, Hauger C, Matz H, Glittenberg C. Feasibility of intrasurgical spectral-domain optical coherence tomography. *Retina*. 2011;31(7):1332-1336. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3182019c18>
15. Ehlers JP, Tao YK, Farsiu S, Maldonado R, Izatt JA, Toth CA. Visualization of real-time intraoperative maneuvers with a microscope-mounted spectral domain optical coherence tomography system. *Retina*. 2013;33(1):232-236. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31826e86f5>
16. Hahn P, Migacz J, O'Connell R, Maldonado RS, Izatt JA, Toth CA. The use of optical coherence tomography in intraoperative ophthalmic imaging. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42(suppl):85-94. <https://doi.org/10.3928/15428877-20110627-08>
17. Zakir R, Iqbal K, Hassaan Ali M, Mirza UT, Mahmood K, Riaz S, Hashmani N. The outcomes and usefulness of Intraoperative Optical Coherence Tomography in vitreoretinal surgery and its impact on surgical decision making. *Rom J Ophthalmol*. 2022;66(1):55-60. <https://doi.org/10.22336/rjo.2022.12>
18. Ehlers JP, Modi YS, Pecun PE, Goshe J, Dupps WJ, Rachitskaya A, Sharma S, Yuan A, Singh R, Kaiser PK, Reese JL, Calabrese C, Watts A, Srivastava SK. The DISCOVER Study 3-Year Results: Feasibility and Usefulness of Microscope-Integrated Intraoperative OCT during Ophthalmic Surgery. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1014-1027. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.037>
19. Ehlers JP, Kaiser PK, Srivastava SK. Intraoperative optical coherence tomography using the RESCAN 700: preliminary results from the DISCOVER study. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(10):1329-1332. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305294>
20. Ehlers JP, Goshe J, Dupps WJ, Kaiser PK, Singh RP, Gans R, Eisengart J, Srivastava SK. Determination of feasibility and utility of microscope-integrated optical coherence tomography during ophthalmic surgery: the DISCOVER study RESCAN results. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(10):1124-1132. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2376>
21. Runkle A, Srivastava SK, Ehlers JP. Microscope-Integrated OCT Feasibility and Utility With the EnFocus System in the DISCOVER Study. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(3):216-222. <https://doi.org/10.3928/23258160-20170301-04>
22. Ehlers JP, Srivastava SK, Feiler D, Noonan AI, Rollins AM, Tao YK. Integrative advances for OCT-guided ophthalmic surgery and intraoperative OCT: microscope integration, surgical instrumentation, and heads-up display surgeon feedback. *PLoS One*. 2014;9(8):e105224. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105224>
23. Carrasco-Zevallos OM, Keller B, Viehland C, Shen L, Seider MI, Izatt JA, Toth CA. Optical coherence tomography for retinal surgery: perioperative analysis to real-time four-dimensional image-guided surgery. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT37-50. <https://doi.org/10.1167/iov.16-19277>
24. Gabr H, Chen X, Zevallos-Carrasco OM, Viehland C, Dandridge A, Sarin N, Mahmoud TH, Vajovic L, Izatt JA, Toth CA. Visualization from intraoperative swept-source microscope-integrated optical coherence tomography in vitrectomy for complications of proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2018;38(suppl 1):110-120. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002021>
25. Carrasco-Zevallos OM, Keller B, Viehland C, Shen L, Waterman G, Todorich B, Shieh C, Hahn P, Farsiu S, Kuo AN, Toth CA, Izatt JA. Live volumetric (4D) visualization and guidance of in vivo human ophthalmic surgery with intraoperative optical coherence tomography. *Sci Rep*. 2016;6:31689. Published 2016 Aug 19. <https://doi.org/10.1038/srep31689>
26. Tang EM, El-Haddad MT, Patel SN, Tao YK. Automated instrument-tracking for 4D video-rate imaging of ophthalmic surgical maneuvers. *Biomed Opt Express*. 2022;13(3):1471-1484. <https://doi.org/10.1364/BOE.450814>
27. El-Haddad MT, Tao YK. Automated stereo vision instrument tracking for intraoperative OCT guided anterior segment ophthalmic surgical maneuvers. *Biomed Opt Express*. 2015;6(8):3014-3031. <https://doi.org/10.1364/BOE.6.003014>
28. Leisser C, Hackl C, Hirsichall N, Luft N, Döller B, Draschl P, Rigai K, Findl O. Visualizing macular structures during membrane peeling surgery with an intraoperative spectral-domain optical coherence tomography device. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(4):328-332. <https://doi.org/10.3928/23258160-20160324-04>
29. Falkner-Radler CI, Glittenberg C, Gabriel M, Binder S. Intrasurgical microscope-integrated spectral domain optical coherence tomography-assisted membrane peeling. *Retina*. 2015;35(10):2100-2106. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000596>
30. Азизбаев Б.М., Дибяев Т.И., Мухаммадиев Т.Р., Багданурова А.Р. Интраоперационная оптическая когерентная томография в изучении микроструктурных изменений заднего отдела глаза при витрэктомии. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2018;1(73):19-22. Ссылка активна на 05.07.22. Aznabaev BM, Dibayev TI, Mukhamadeev TR, Bagdanurova AR. Intraoperative optical coherence tomography in the study of microstructural changes of posterior segment of the eye during vitrectomy. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2018;1(73):19-22. Accessed 05.07.22 (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/intraoperatsionnaya-opticheskaya-kogerentnaya-tomografiya-v-izuchenii-mikrostrukturnykh-izmeneniy-zadnego-otdela-glaza-pri>
31. Байбородов Я.В. Концепция анатомической реконструкции фовезы в хирургическом лечении сквозных макулярных разрывов с использованием интраоперационного ОКТ-контроля. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(3):12-17. Bayborodov YaV. The concept of the foveola anatomical reconstruction in the surgical treatment of full-thickness macular tears using intraoperative oct control. *Ophthalmology Journal = Oftalmologicheskie vedomosti*. 2017;10(3):12-17 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OVI0312-17>
32. Азизбаев Б.М., Мухаммадиев Т.Р., Дибяев Т.И. Интраоперационная ОКТ-визуализация в хирургии переднего и заднего отрезка глаза. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2016;1(61):151-154. Ссылка активна на 05.07.22. Aznabaev BM, Mukhamadeev TR, Dibayev TI. Intraoperative oct imaging in anterior and posterior eye segment surgery. *Meditsinskij vestnik Bashkortostana*. 2016;1(61):151-154. Accessed 05.07.22 (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/intraoperatsionnaya-okt-vizualizatsiya-v-hirurgii-perednego-i-zadnego-otrezka-glaza>

33. Tuifua TS, Sood AB, Abraham JR, Srivastava SK, Kaiser PK, Sharma S, Rachitskaya A, Singh RP, Reese J, Ehlers JP. Epiretinal Membrane Surgery Using Intraoperative OCT-Guided Membrane Removal in the DISCOVER Study versus Conventional Membrane Removal. *Ophthalmol Retina*. 2021; 5(12):1254-1262. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2021.02.013>
34. Ehlers JP, Xu D, Kaiser PK, Singh RP, Srivastava SK. Intraoperative dynamics of macular hole surgery: an assessment of surgery-induced ultrastructural alterations with intraoperative optical coherence tomography. *Retina*. 2014; 34(2):213-221. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e318297daf3>
35. Ehlers JP, Tam T, Kaiser PK, Martin DF, Smith GM, Srivastava SK. Utility of intraoperative optical coherence tomography during vitrectomy surgery for vitreomacular traction syndrome. *Retina*. 2014;34(7):1341-1346. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000123>
36. Lityvynchuk LM, Glittenberg CG, Ansari-Shahrezaei S, Binder S. Intraoperative optical coherence tomography assisted analysis of pars Plana vitrectomy for retinal detachment in morning glory syndrome: a case report. *BMC Ophthalmol*. 2017;17(1):134. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0533-0>
37. Lee LB, Srivastava SK. Intraoperative spectral-domain optical coherence tomography during complex retinal detachment repair. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42 Online:c71-74. <https://doi.org/10.3928/15428877-20110804-05>
38. Muni RH, Kohly RP, Charonis AC, Lee TC. Retinoschisis detected with handheld spectral-domain optical coherence tomography in neonates with advanced retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(1):57-62. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.361>
39. Rachitskaya AV, Yuan A, Marino MJ, Reese J, Ehlers JP. Intraoperative OCT imaging of the Argus II retinal prosthesis system. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47(11):999-1003. <https://doi.org/10.3928/23258160-20161031-03>
40. Gregori NZ, Lam BL, Davis JL. Intraoperative Use of Microscope-Integrated Optical Coherence Tomography for Subretinal Gene Therapy Delivery. *Retina*. 2019;39(suppl 1):9-12. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001646>
41. Xue K, Groppe M, Salvetti AP, MacLaren RE. Technique of retinal gene therapy: delivery of viral vector into the subretinal space. *Eye (Lond)*. 2017; 31(9):1308-1316. <https://doi.org/10.1038/eye.2017.158>
42. Westenskow PD, Kurihara T, Bravo S, Feitelberg D, Sedillo ZA, Aguilar E, Friedlander M. Performing subretinal injections in rodents to deliver retinal pigment epithelium cells in suspension. *J Vis Exp*. 2015;(95):52247. <https://doi.org/10.3791/52247>
43. Mandai M, Watanabe A, Kurimoto Y, Hiram Y, Morinaga C, Daimon T, Fujihara M, Akimaru H, Sakai N, Shibata Y, Terada M, Nomiyama Y, Tanishima S, Nakamura M, Kamao H, Sugita S, Onishi A, Ito T, Fujita K, Kawamata S, Go MJ, Shinohara C, Hata KI, Sawada M, Yamamoto M, Ohta S, Ohara Y, Yoshida K, Kuwahara J, Kitano Y, Amano N, Umekage M, Kitaoka F, Tanaka A, Okada C, Takasu N, Ogawa S, Yamanaka S, Takahashi M. Autologous Induced Stem-Cell-Derived Retinal Cells for Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2017;376(11):1038-1046. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608368>
44. Pfau M, Michels S, Binder S, Becker MD. Clinical experience with the first commercially available intraoperative optical coherence tomography system. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(10):1001-1008. <https://doi.org/10.3928/23258160-20151027-03>
45. Ehlers JP, Uchida A, Srivastava SK. Intraoperative optical coherence tomography-compatible surgical instruments for real-time image-guided ophthalmic surgery. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(10):1306-1308. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-310530>
46. Rico-Jimenez JJ, Hu D, Tang EM, Oguz I, Tao YK. Real-time OCT image denoising using a self-fusion neural network. *Biomed Opt Express*. 2022;13(3):1398-1409. <https://doi.org/10.1364/BOE.451029>

Поступила 30.09.2022

Received 30.09.2022

Принята к печати 17.10.2022

Accepted 17.10.2022

Регенерация роговицы: есть ли место для тканей перинатального происхождения?

© Ю.А. РОМАНОВ

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре рассмотрены основные свойства роговицы и механизмы ее физиологической регенерации и репарации в ответ на повреждение. Описаны наиболее перспективные методы лечения, направленные на стимуляцию лимбальных стволовых клеток и основанные на применении как нативных тканей перинатального происхождения, так и мезенхимальных стромальных клеток ткани пупочного канатика и бесклеточных терапевтических продуктов на их основе.

Ключевые слова: роговица, регенерация, амниотическая мембрана, сыворотка пупочной крови, пупочный канатик, мезенхимальные стромальные клетки.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Романов Ю.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3748-6860>

Автор, ответственный за переписку: Романов Юрий Аскольдович — e-mail: yromanov2010@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Романов Ю.А. Регенерация роговицы: есть ли место для тканей перинатального происхождения? *Вестник офтальмологии*. 2023;139(5):121–128. <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139051121>

Corneal regeneration: is there a place for tissues of perinatal origin?

© YU.A. ROMANOV

National Medical Research Center of Cardiology Named After Academician E.I. Chazov, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article reviews the main properties of the cornea and the mechanisms of its physiological regeneration and repair in response to damage and describes the most promising methods of treatment aimed at stimulating limbal stem cells and based on the use of native tissues of perinatal origin, umbilical cord mesenchymal stromal cells, and cell-free therapeutic products.

Keywords: cornea, regeneration, amniotic membrane, umbilical cord blood serum, umbilical cord, mesenchymal stromal cells.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Romanov Yu.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3748-6860>

Corresponding author: Romanov Yu.A. — e-mail: yromanov2010@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Romanov Yu.A. Corneal regeneration: is there a place for tissues of perinatal origin? *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(5):121–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139051121>

По данным Всемирной организации здравоохранения, от нарушений зрительных функций во всем мире страдают свыше 285 млн человек, из которых 39 млн полностью лишены зрения [1]. Одно из лидирующих мест (более 10 млн человек) среди причин потери зрения занимают поражения роговицы, уступая по частоте возникновения слепоты только катаракте и глаукоме.

Не удивительно, что к роговице приковано пристальное внимание не только практических врачей-офтальмологов, но и специалистов смежных с медициной специальностей, включая клеточных биологов (табл. 1).

Анатомия роговицы

Роговица — уникальная и высокоорганизованная многослойная система, образующая внешнюю прозрачную часть глаза [2–4]. Основные функции роговицы включают оптическую (обеспечивающую беспрепятственное прохождение света к сетчатке) и барьерную (защита более глубоких структур глаза от механического и химического повреждения).

Наружный, контактирующий с окружающей средой слой роговицы сформирован четырьмя-шестью слоями плоского неороговевающего эпителия, внутри которых клетки соединены с помощью плотных

Таблица 1. Публикационная активность в области исследований роговицы (по данным pubmed.ncbi.nlm.nih.gov по состоянию на июнь 2022 г.)

Table 1. Publication activity in the field of corneal research (according to pubmed.ncbi.nlm.nih.gov as of June 2022)

Ключевые слова	Число публикаций
Cornea	89 925
Corneal epithelial	16 949
Corneal injury	9540
Corneal regeneration	7162
Corneal (limbal) stem cells	3877
Corneal (limbal) stem cell deficiency	1288

контактов. Базальный слой эпителиальных клеток покоится на боуеновой мембране, отделяющей его от стромального слоя. Наружный слой эпителия омывается слезной жидкостью, защищающей его от высыхания и различных патогенов. Еще одной функцией эпителиальных клеток является взаимодействие с нейронами и их аксонами, расположенными в толще эпителиального слоя, где они играют роль, аналогичную таковой шванновских клеток периферических нервов.

Корнеальная строма — самый толстый (около 90% от общей толщины) слой роговицы — сформирована несколькими классами белковых молекул: коллагенами, гликозаминогликанами и кристаллинами, организованными таким образом, чтобы не препятствовать прохождению света и не вызывать его рассеивание. Главным клеточным элементом стромы роговицы являются кератоциты, а также дендритные клетки и макрофаги, участвующие в локальных иммунных и воспалительных реакциях.

Задний (внутренний) слой роговицы покрыт монослоем эндотелиальных клеток, отделенных от стромального слоя базальной (десцеметовой) мембраной, компоненты которой эти же клетки и синтезируют. И сами эндотелиальные клетки, и их базальная мембрана определяют ионный баланс стромы, а также регулируют транспорт жидкости из внутренней камеры глаза.

Поражения роговицы. Выбор тактики лечения

К числу наиболее частых причин повреждений роговицы могут быть отнесены механические, физические и химические поражения, бактериальные и/или вирусные инфекции (включая COVID-19), возрастные изменения и т. д., приводящие к нарушению ее как клеточных, так и структурных компонентов [5–9].

Существующие классификации поражений роговицы учитывают не только причины, но и глубину поражения: повреждение может ограничиваться лишь поверхностными структурами, такими как эпите-

лий, либо распространяться на ее более глубокие слои (стромы и эндотелий), а также на переднюю камеру глаза и хрусталик [10, 11]. Еще одним фактором, определяющим последующую тактику лечения, является протяженность поражения — вовлечение в патологический процесс зоны лимба, склеры и слизистой оболочки. И, наконец, возможности методов регенеративной медицины напрямую зависят от того, поражен только один или оба глаза.

В случае тяжелых поражений единственным способом восстановления зрения являются различные техники кератопластики, трансплантация донорской роговицы или (пока в экспериментальных условиях) ее биосинтетических аналогов [12, 13] — ежегодно в мире проводится более 180 тыс. подобных операций, и по их числу офтальмология превосходит даже гематологию, где трансплантация кроветворных стволовых клеток на протяжении нескольких последних десятилетий стала уже практически рутинной процедурой [14, 15].

В остальных, менее драматичных ситуациях внимание специалистов привлекают способы, направленные на стимуляцию регенерации и призванные естественным путем привести к восстановлению структур роговицы и ее функциональности [3, 9, 10, 16–21]. Разумеется, никто не отрицает необходимость применения фармацевтических средств, снижающих дальнейшее распространение поражения, воспаление и последующий фиброз, а также ингибирующих избыточный ангиогенез.

Стволовые клетки роговицы и их дефицит

Как и многие другие типы эпителиальных клеток, эпителий роговицы имеет относительно небольшую продолжительность жизни — 7–10 дней. Обновление эпителиального слоя осуществляется при участии лимбальных стволовых клеток (ЛСК), основной пул которых расположен в области крипты лимба — палисада Фогта, а также менее многочисленной популяции клеток-предшественников в базальном слое эпителия [19]. Основные свойства и характеристики ЛСК уже хорошо изучены и описаны в литературе, равно как и различные способы их применения в офтальмологии [19, 22, 23]. В покое ЛСК обладают минимальной пролиферативной активностью, тем не менее достаточной для постоянной физиологической регенерации эпителия. В ответ на повреждение и они сами, и (преимущественно) их низкодифференцированные потомки демонстрируют всплеск пролиферации, миграции и последующей дифференцировки, восполняя дефицит эпителиальных клеток в области поражения.

К сожалению, так происходит не всегда: при поражениях, затрагивающих зону лимба, стра-

дают и сами ЛСК. В результате возникает состояние, известное сегодня как «дефицит лимбальных стволовых клеток» (в более ранних публикациях можно также встретить термины «конъюнктивализация» или «неоваскулярный паннус»). Помимо травм роговицы есть и другие причины, приводящие к дефициту ЛСК: некоторые генетические аномалии, эндокринные нарушения, синдром Стивенса—Джонсона, длительное ношение контактных линз, возрастные изменения и т.д. [24].

Одним из подходов к лечению дефицита ЛСК является трансплантация небольших биопсийных фрагментов аутологичной лимбальной ткани (при условии, что второй глаз не поврежден) или самих ЛСК, выделенных и дополнительно размноженных *in vitro* [23, 25, 26]. В противном случае приходится прибегать к трансплантации аллогенного (донорского, чаще трупного) материала, что связано с риском отторжения и диктует необходимость последующей иммуносупрессивной терапии [13, 18, 25].

Ткани перинатального происхождения

К числу тканей, в разные годы и с разным успехом применявшихся в медицине, можно отнести различные части последа: плодные оболочки, пуповину и плаценту (включая выделенные из них клетки), а также пуповинную кровь и амниотическую жидкость. Сведения об их целебных свойствах можно найти как в литературе начала XX в. [27], так и в более поздних публикациях, однако сегодня подобные «биологические отходы», за редким исключением, подлежат утилизации [28].

Амниотическая мембрана

Амниотическая мембрана — один из компонентов амниона, состоящий из одного слоя эпителиальных клеток, базальной мембраны и аваскулярного соединительнотканного матрикса с вкраплением фибробластоподобных клеток. Первые успешные попытки применения амниотической мембраны в офтальмологии были сделаны еще в начале 40-х годов прошлого столетия при лечении дефектов конъюнктивы [29], однако в последующие несколько десятилетий этот подход не нашел широкого применения в связи как с проблемами получения свежего материала, так и с высоким риском его инфицирования. Интерес к амниотической мембране вновь возник уже в 1990-х и особенно 2000-х годах, когда были получены убедительные данные об эффективности ее трансплантации в лечении дефектов роговичного эпителия, дефицита ЛСК, химических и термических ожогов роговицы и т.п. [30—35].

Терапевтические эффекты амниотической мембраны связаны с присутствием в ее составе широкого спектра биологически активных молекул, включая гепатоцитарный и эпидермальный ростовые фак-

торы (HGF и EGF соответственно), фактор роста фибробластов (FGF) и трансформирующий ростовой фактор β (TGF- β), а также компонентов внеклеточного матрикса (фибронектина и коллагенов I, III, IV и V типов), способствующих адгезии, миграции и дифференцировке эпителия *in vitro* и *in vivo* [36, 37]. Эти и другие компоненты амниотической мембраны, вместе и по отдельности, обладают противовоспалительным, антиапоптотическим и антифибротическим действием в отношении эпителиальных клеток, а также предотвращают воспалительную инфильтрацию роговицы клетками гематогенного происхождения [30, 38].

Все сказанное выше справедливо в отношении нативной амниотической мембраны. Однако, как уже отмечалось, трансплантация аллогенного биологического материала, как правило, разнесена во времени с его получением и характеристикой, а также несет риск инфицирования реципиента. В связи с этим отдельного внимания заслуживают способы увеличения сроков хранения трансплантата и снижения степени его биологической опасности. К их числу можно отнести криоконсервацию и изготовление лиофильно высушенных препаратов [39]. С одной стороны, это позволяет продлить сроки хранения до нескольких месяцев, с другой — дает возможность провести необходимые диагностические процедуры в полном объеме и/или стерилизацию гамма-облучением.

Говоря о возможностях применения амниотической мембраны в офтальмологии, нельзя не остановиться еще на одной возможности использования входящих в ее состав «полезных» компонентов, в данном случае в составе глазных капель/искусственной слезы. Гомогенат и последующий экстракт амниотической мембраны содержат те же биологически активные соединения, что и нативный амнион, и, по данным большинства исследователей, обладают сходным терапевтическим эффектом [31, 36, 40—43]. Еще одним преимуществом получаемых глазных капель можно считать возможность более строгого соблюдения условий производства и стерильность продукта, достигаемую фильтрацией через мембранные фильтры.

Сыворотка пуповинной крови

Широкое применение в лечении поражений роговицы различного генеза нашли заменители слезы на основе сыворотки аутологичной или донорской периферической крови [44, 45]. По биохимическим показателям сыворотка крови весьма близка к составу слезной жидкости [46, 47]. В ней присутствуют в достаточно высоких концентрациях многие из ростовых факторов и цитокинов, участвующих в регуляции пролиферации и дифференцировки клеток роговичного эпителия: EGF, TGF- β , инсулиноподобный ростовой фактор-1 (IGF-1), фактор роста не-

рвов (NGF) [48], а также витамин А и фибронектин. Поскольку концентрация большинства из перечисленных факторов в сыворотке, как правило, в разы превышает их содержание в слезной жидкости, это позволяет использовать данный продукт в разведенном виде с содержанием сыворотки порядка 20%. Подобные глазные капли уже несколько десятилетий успешно применяются в клинической практике для лечения тяжелых форм синдрома сухого глаза, персистирующих эпителиальных дефектов, кератоконъюнктивитов и эрозий роговицы [44, 49–51].

Следует отметить, что при изготовлении глазных капель на основе сыворотки крови предпочтение обычно отдается аутологичному продукту. Это позволяет минимизировать риск инфицирования пациента гемотрансмиссивными патогенами, не входящими в перечень обязательного тестирования донора, либо вероятность аллоиммунизации белками групповой или резус-принадлежности. Однако забор крови и использование аутологичной сыворотки не всегда возможны из-за наличия у пациента сопутствующих заболеваний либо вследствие его возраста. Так, у детей получение достаточного объема крови бывает затруднительно, а у лиц преклонного возраста концентрация в крови ростовых факторов недостаточна для получения желаемого терапевтического эффекта. С одной стороны, это диктует необходимость использования аллогенной сыворотки от проверенных доноров крови, с другой — делает актуальным поиск ее альтернативных источников.

Практически идеальным материалом, пригодным для клинического применения, является сыворотка пуповинной крови. В условиях современных родовспомогательных учреждений пуповинная кровь может заготавливаться в неограниченных количествах, а последующее изготовление сыворотки в сертифицированных лабораториях способно удовлетворить нужды не только офтальмологии, но и других областей регенеративной медицины.

По содержанию факторов роста, цитокинов и других биологически активных соединений сыворотка пуповинной крови выгодно отличается от сыворотки периферической крови взрослых доноров [48, 52]. При культивировании клеток *in vitro* ее применение позволяет не только отказаться от использования ксеногенных компонентов (сыворотки крови крупного рогатого скота, традиционно используемой для этих целей), но и существенно повысить эффективность экспансии различных типов клеток, включая эпителий роговицы, лимбальные и мезенхимальные стволовые клетки [53–55, 75].

В клинической практике использование глазных капель на основе сыворотки пуповинной крови нашло применение в терапии большинства известных поражений роговицы: рецидивирующих эрозий и тяжелых поражений роговичного эпителия, химических ожогов и т. п. [17, 38, 56–58].

Еще одной областью применения глазных капель на основе сыворотки пуповинной крови является синдром «сухого глаза», часто встречающийся у лиц преклонного возраста или как результат болезни «трансплантат против хозяина» — одного из осложнений аллогенной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток [45, 59].

Мезенхимальные стромальные клетки

Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки (МСК) — единственный тип клеток нелимфального аллогенного происхождения, нашедший применение в офтальмологической практике для лечения различных поражений роговицы, включая дефицит ЛСК [25, 60–62, 76]. Традиционными источниками МСК как для экспериментального, так и для клинического применения являются костный мозг и подкожная жировая ткань, хотя эти клетки можно получить и из более «экзотических» источников, например менструальной крови или пульпы выпавших молочных зубов.

Несмотря на то что МСК способны непосредственно дифференцироваться в клеточные элементы различных тканей *in vitro* и *in vivo*, их терапевтический эффект достигается преимущественно благодаря паракринной активности — синтезу и секреции целой плеяды биологически активных молекул (цитокинов, хемокинов, факторов роста и т. д.), обладающих иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [62–64]. Даже апикального применения суспензии МСК бывает достаточно для снижения воспалительной реакции роговицы и стимуляции ее регенерации [62]. Сходным образом действуют клетки, заключенные в трехмерный матрикс или растущие на его поверхности (иногда для этих целей используют амниотическую мембрану), а также клетки, введенные под конъюнктиву глаза [60].

В плане получения и последующего клинического использования МСК ткани перинатального происхождения заслуживают особого внимания. В отличие от костного мозга или жировой ткани их получение не требует специальных хирургических манипуляций, поскольку проводится уже после свершившихся родов. По содержанию МСК и их функциональной (в том числе синтетической и секреторной) активности ткани последа выгодно отличаются от своих «взрослых» аналогов [63, 64]. Даже при наличии у матери инфекционных заболеваний патоген редко проникает в кровоток плода благодаря плацентарному барьеру, что повышает биологическую безопасность используемого клеточного продукта. Наконец, МСК практически не поддерживают репродукцию патогенных вирусов, включая SARS-CoV-2 [65].

Среди прочих перинатальных источников (плаценты, амниотической жидкости) наибольшими

Таблица 2. Клинические исследования с использованием МСК, МСК-ТПК и компонентов их секретомы (по данным www.clinicaltrials.gov по состоянию на июнь 2022 г.)

Table 2. Clinical studies involving mesenchymal stem cells, umbilical cord mesenchymal stem cells and components of their secretome (according to www.clinicaltrials.gov as of June 2022)

Ключевые слова	Число исследований
Mesenchymal stem (cells)	1429
Umbilical cord mesenchymal stem (cells)	365
Mesenchymal stem (cells) exosomes	22
Mesenchymal stem (cells) conditioned medium	18
Umbilical cord mesenchymal stem (cells) conditioned medium	8
Mesenchymal stem AND eye diseases	24
Umbilical cord mesenchymal AND eye diseases	5

перспективами для клинического использования обладают МСК, получаемые из ткани пупочного канатика (МСК-ТПК). Эти клетки могут быть легко выделены, размножены до необходимого количества, охарактеризованы и сохранены в криогенных условиях, что делает данный клеточный продукт практически «продуктом с полки», востребованным в различных областях регенеративной медицины [66].

Однако, несмотря на то что в отношении культивируемых эпителиальных клеток роговицы и ЛСК, а также при экспериментальных поражениях роговицы МСК-ТПК продемонстрировали положительный эффект в виде стимуляции пролиферации и миграции клеток [67–69], найти в литературе отчеты об их терапевтической эффективности не удалось. Что же касается проводимых в настоящее время клинических исследований с использованием МСК, то по ключевым словам *mesenchymal AND cornea/corneal* в базе www.clinicaltrials.gov таковых нашлось всего 10, из которых активными или законченными оказались лишь половина, и то применительно к МСК костного мозга или жировой ткани. Единственным исследованием на эту тему, удовлетворяющим условиям поиска, оказалось NCT03237442 (Placebo-Controlled, Randomized, Double-blind Trial of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Injection for Ocular Corneal Burn [Плацебо-контролируемое рандомизированное двойное слепое исследование инъекции мезенхимальных стволовых клеток пупочного канатика при ожогах роговицы глаза]), стартовавшее в Китае в 2018 г. с неизвестным результатом.

Расширенный поиск (*mesenchymal AND eye/ocular/optic*) все же позволил найти несколько ссылок на исследования с применением МСК-ТПК (NCT05147701, NCT04877067, NCT04224207, NCT04315025 и NCT04763369), но все они оказались посвящены лечению пигментного ретинита (*retinitis pigmentosa*). Для сравнения, в других областях медицины, по данным того же портала, МСК-ТПК являются «участниками» более 350 клинических исследований (табл. 2).

Бесклеточные терапевтические средства на основе МСК

Как уже отмечалось, большинство эффектов МСК являются паракринными, т.е. определяются набором ростовых факторов и цитокинов, выделяемых ими в окружающее пространство. В случае культивируемых клеток этим пространством оказывается среда культивирования, которую МСК «кондиционируют» на протяжении нескольких суток. В результате формируется бесклеточный «коктейль», содержащий достаточно высокие концентрации практически всех компонентов, необходимых для стимуляции процессов регенерации [63, 64]. Помимо растворимых молекул, МСК, равно как и другие типы клеток, способны формировать экзосомы и микровезикулы, являющиеся уже мембранными образованиями [70]. Считается, что экзосомы могут выступать в качестве контейнеров для доставки к клеткам-мишеням различных биологически активных молекул: белков, липидов, мРНК и микроРНК, причем двухслойная структура мембраны экзосом позволяет им «путешествовать» на значительные расстояния, не подвергаясь дегенерации.

В последние годы терапевтический потенциал секретомы МСК исследуется не менее активно, чем применение самих клеток [71, 72]. Об этом свидетельствует не только возрастающее количество публикаций, но и появление пока немногочисленных клинических исследований по применению как секретомы МСК в целом, так и выделенных из него микровезикул в различных областях медицины (см. табл. 2).

Однако исследованию продуктов секреции МСК в офтальмологии вообще и применительно к поражениям роговицы в частности уделяется крайне мало внимания, несмотря на обнадеживающие результаты доклинических исследований [10, 61, 73]. Между тем, в силу относительной простоты получения, хорошей сохранности входящих в него компонентов при хранении, возможности строгого контроля качества при производстве, а также отсутствия потенциальных рисков, связанных с использованием целых

клеток [74], секретом МСК, и в особенности МСК-ТПК, мог бы стать еще одним «продуктом с полки», применимым для лечения поражений роговицы различного генеза.

Заключение

На протяжении нескольких десятилетий ткани перинатального происхождения успешно применяются для лечения поражений роговицы различной этиологии. С развитием клеточных техноло-

гий и методов регенеративной медицины арсенал доступных терапевтических подходов к регенерации роговицы уже в ближайшие годы может расширяться благодаря разработке и внедрению в офтальмологическую практику новых клеточных и бесклеточных продуктов, разумеется, после проведения необходимых доклинических и клинических исследований.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, Ackland P, Braithwaite T, Cicinelli MV, Das A, Jonas JB, Keeffe J, Kempen JH, Leasher J, Limburg H, Naidoo K, Pesudovs K, Silvestre A, Stevens GA, Tahhan N, Wong TY, Taylor HR; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017;5(12):1221–1234. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(17\)30393-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(17)30393-5)
- DelMonte DW, Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):588–598. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.037>
- Oie Y, Nishida K. Corneal regenerative medicine. *Regen Ther*. 2016;5:40–45. <https://doi.org/10.1016/j.reth.2016.06.002>
- Barrientes V, Nicholas SE, Whelchel A, Sharif R, Hjortdal J, Karamichos D. Corneal injury: Clinical and molecular aspects. *Exp Eye Res*. 2019;186:107709. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107709>
- Armstrong L, Collin J, Mostafa I, Queen R, Figueiredo FC, Lako M. In the eye of the storm: SARS-CoV-2 infection and replication at the ocular surface? *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(7):976–986. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0543>
- Gupta PC, Kumar MP, Ram J. COVID-19 pandemic from an ophthalmology point of view. *Indian J Med Res*. 2020;151(5):411–418. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_1369_20
- Wilson SE. Corneal wound healing. *Exp Eye Res*. 2020;197:108089. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108089>
- Марченко Н.Р., Каспарова Е.А., Будникова Е.А., Макарова М.А. Поражение переднего сегмента глаза при коронавирусной инфекции (COVID-19). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(6):142–148. Marchenko NR, Kasparova EA, Budnikova EA, Makarova MA. Anterior eye segment damage in coronavirus infection (COVID-19). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(6):142–148. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137061142>
- Труфанов С.В., Саловарова Е.П., Текеева Л.Ю. Дегенерации роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5-2):282–288. Trufanov SV, Salovarova EP, Tekeeva LY. Corneal degenerations. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(5-2):282–288. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051282>
- Saccu G, Menchise V, Giordano C, Delli Castelli D, Dastrù W, Pellicano R, Tolosano E, Van Pham P, Altruda F, Fagooness S. Regenerative approaches and future trends for the treatment of corneal burn injuries. *J Clin Med*. 2021;10(2):317. <https://doi.org/10.3390/jcm10020317>
- Куликов А.Н., Черныш В.Ф., Чурашов С.В. О новой классификации ожогов глаз. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):134–142. Kulikov AN, Chernysh VF, Churashov SV. On the new classification of eye burns. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(2):134–142. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136021134>
- Liu S, Wong YL, Walkden A. Current perspectives on corneal transplantation. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:631–646. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S289359>
- Singh R, Gupta N, Vanathi M, Tandon R. Corneal transplantation in the modern era. *Indian J Med Res*. 2019;150(1):7–22. https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_141_19
- Balassa K, Danby R, Rocha V. Haematopoietic stem cell transplants: principles and indications. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(1):33–39. <https://doi.org/10.12968/hmed.2019.80.1.33>
- Zhu X, Tang B, Sun Z. Umbilical cord blood transplantation: Still growing and improving. *Stem Cells Transl Med*. 2021;10(suppl 2):62–74. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0495>
- Mobaraki M, Abbasi R, Omidian Vandchali S, Ghaffari M, Moztaazadeh F, Mozafari M. Corneal repair and regeneration: current concepts and future directions. *Front Bioeng Biotechnol*. 2019;7:135. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2019.00135>
- Sharma N, Kaur M, Agarwal T, Sangwan VS, Vajpayee RB. Treatment of acute ocular chemical burns. *Surv Ophthalmol*. 2018;63(2):214–235. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.09.005>
- Oie Y, Komoto S, Kawasaki R. Systematic review of clinical research on regenerative medicine for the cornea. *Jpn J Ophthalmol*. 2021;65(2):169–183. <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00821-z>
- Ruan Y, Jiang S, Musayeva A, Pfeiffer N, Gericke A. Corneal epithelial stem cells—physiology, pathophysiology and therapeutic options. *Cells*. 2021;10(9):2302. <https://doi.org/10.3390/cells10092302>
- Труфанов С.В., Суббот А.М., Шахбазян Н.П. Биотехнологические методы лечения персистирующих эпителиальных дефектов роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5-2):277–282. Trufanov SV, Subbot AM, Shakhbazyan NP. Modern biotechnological treatment methods of persistent corneal epithelial defects. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5-2):277–282. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052277>
- Nosrati H, Alizadeh Z, Nosrati A, Ashrafi-Dehkordi K, Banitalebi-Dehkordi M, Sanami S, Khodaei M. Stem cell-based therapeutic strategies for corneal epithelium regeneration. *Tissue Cell*. 2021;68:101470. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2020.101470>
- Nurković JS, Vojinović R, Dolicanin Z. Corneal stem cells as a source of regenerative cell-based therapy. *Stem Cells Int*. 2020;2020:8813447. <https://doi.org/10.1155/2020/8813447>
- Samoila O, Samoila L. Stem cells in the path of light, from corneal to retinal reconstruction. *Biomedicine*. 2021;9(8):873. <https://doi.org/10.3390/biomedicine9080873>
- Sasamoto Y, Ksander BR, Frank MH, Frank NY. Repairing the corneal epithelium using limbal stem cells or alternative cell-based therapies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018;18(5):505–513. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1443442>
- Calonge M, Nieto-Miguel T, de la Mata A, Galindo S, Herreras JM, López-Paniagua M. Goals and challenges of stem cell-based therapy for corneal blindness due to limbal deficiency. *Pharmaceutics*. 2021;13(9):1483. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13091483>
- Fernandez-Buenaga R, Aiello F, Zaher SS, Grixti A, Ahmad S. Twenty years of limbal epithelial therapy: an update on managing limbal stem cell deficiency. *BMJ Open Ophthalmol*. 2018;3(1):e000164. <https://doi.org/10.1136/bmjophth-2018-000164>
- Davis JS. II. Skin grafting at the Johns Hopkins Hospital. *Ann Surg*. 1909;50(3):542–549. <https://doi.org/10.1097/00000658-190909000-00002>
- Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения — уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Часть I. Пуповинная кровь. *Неонатология: новости, мнения, обучение*. 2018;6(2):64–77.

- Romanov YuA, Romanov AYU. Tissues of perinatal origin is a unique source of cells for regenerative medicine. Part I. Cord blood. *Neonatology: News, Opinions, Training = Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2018;6(2): 64-77. (In Russ.).
https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-00019
29. de Rötth A. Plastic repair of conjunctival defects with fetal membranes. *Arch Ophthalmol*. 1940;23(3):522-525.
https://doi.org/10.1001/archophth.1940.00860130586006
 30. Walkden A. Amniotic membrane transplantation in ophthalmology: an updated perspective. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:2057-2072.
https://doi.org/10.2147/OPTH.S208008
 31. Murri MS, Moshirfar M, Birdsong OC, Ronquillo YC, Ding Y, Hoopes PC. Amniotic membrane extract and eye drops: a review of literature and clinical application. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1105-1112.
https://doi.org/10.2147/OPTH.S165553
 32. Anderson DF, Elies P, Pires RT, Tseng SC. Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(5):567-575.
https://doi.org/10.1136/bjo.85.5.567
 33. Solomon A, Meller D, Prabhasawat P, John T, Espana EM, Steuhl KP, Tseng SC. Amniotic membrane grafts for nontraumatic corneal perforations, descemetocoeles, and deep ulcers. *Ophthalmology*. 2002;109(4):694-703.
https://doi.org/10.1016/S0161-6420(01)01032-6
 34. Kruse FE, Rohrschneider K, Völcker HE. Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers. *Ophthalmology*. 1999;106(8):1504-1510; discussion 1511.
https://doi.org/10.1016/S0161-6420(99)90444-X
 35. Eslani M, Baradaran-Rafii A, Cheung AY, Kurji KH, Hasani H, Djalilian AR, Holland EJ. Amniotic membrane transplantation in acute severe ocular chemical injury: A randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:209-215.
https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.11.001
 36. Dudok DV, Nagdee I, Cheung K, Liu H, Vedovelli L, Ghinelli E, Kenyon K, Parapuram S, Hutnik CM. Effects of amniotic membrane extract on primary human corneal epithelial and limbal cells. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(5):443-448.
https://doi.org/10.1111/ceo.12480
 37. Shayan Asl N, Nejat F, Mohammadi P, Nekoukar A, Hesam S, Ebrahimi M, Jadidi K. Amniotic membrane extract eye drop promotes limbal stem cell proliferation and corneal epithelium healing. *Cell J*. 2019;20(4):459-468.
https://doi.org/10.22074/cellj.2019.5423
 38. Sharma N, Singh D, Maharana PK, Kriplani A, Velpandian T, Pandey RM, Vajpayee RB. Comparison of amniotic membrane transplantation and umbilical cord serum in acute ocular chemical burns: a randomized controlled trial. *Am J Ophthalmol*. 2016;168:157-163.
https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.010
 39. Rodríguez-Ares MT, López-Valladares MJ, Touriño R, Vieites B, Gude F, Silva MT, Couceiro J. Effects of lyophilization on human amniotic membrane. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(4):396-403.
https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2008.01261.x
 40. Mahbod M, Shahhoseini S, Khabazkhoob M, Beheshtnejad AH, Bakhshandeh H, Atyabi F, Hashemi H. Amniotic membrane extract preparation: what is the best method? *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9(3):314-319.
https://doi.org/10.4103/2008-322X.143367
 41. Liang L, Li W, Ling S, Sheha H, Qiu W, Li C, Liu Z. Amniotic membrane extraction solution for ocular chemical burns. *Clin Exp Ophthalmol*. 2009;37(9):855-863.
https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2009.02159.x
 42. Pérez ML, Barreales S, Sabater-Cruz N, Martínez-Conesa EM, Vilarrodona A, Casaroli-Marano RP. Amniotic membrane extract eye drops: a new approach to severe ocular surface pathologies. *Cell Tissue Bank*. 2021 Sep 21.
https://doi.org/10.1007/s10561-021-09962-4
 43. Sabater-Cruz N, Figueras-Roca M, Ferrán-Fuertes M, Agustí E, Martínez-Conesa EM, Pérez-Rodríguez ML, Vilarrodona A, Casaroli-Marano RP; AMEED Study Group. Amniotic membrane extract eye drops for ocular surface diseases: use and clinical outcome in real-world practice. *Int Ophthalmol*. 2021;41(9):2973-2979.
https://doi.org/10.1007/s10792-021-01856-4
 44. Soni NG, Jeng BH. Blood-derived topical therapy for ocular surface diseases. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(1):22-27.
https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-306842
 45. Jongkhajornpong P, Anothaisintawee T, Lekhanont K, Numthavaj P, McKay G, Attia J, Thakkinstant A. Short-term efficacy and safety of biological tear substitutes and topical secretagogues for dry eye disease: a systematic review and network meta-analysis. *Cornea*. 2021 Dec 21.
https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002943
 46. Geerling G, MacLennan S, Hartwig D. Autologous serum eye drops for ocular surface disorders. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(11):1467-1474.
https://doi.org/10.1136/bjo.2004.044347
 47. Pan Q, Angelina A, Marrone M, Stark WJ, Akpek EK. Autologous serum eye drops for dry eye. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;2(2):CD009327.
https://doi.org/10.1002/14651858.CD009327.pub3
 48. Buzzi M, Versura P, Grigolo B, Cavallo C, Terzi A, Pellegrini M, Giannaccare G, Randi V, Campos EC. Comparison of growth factor and interleukin content of adult peripheral blood and cord blood serum eye drops for cornea and ocular surface diseases. *Transfus Apher Sci*. 2018;57(4):549-555.
https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.06.001
 49. Young AL, Cheng AC, Ng HK, Cheng LL, Leung GY, Lam DS. The use of autologous serum tears in persistent corneal epithelial defects. *Eye (Lond)*. 2004;18(6):609-614.
https://doi.org/10.1038/sj.eye.6700721
 50. Schulze SD, Sekundo W, Kroll P. Autologous serum for the treatment of corneal epithelial abrasions in diabetic patients undergoing vitrectomy. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2):207-211.
https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.04.017
 51. Azari AA, Rapuano CJ. Autologous serum eye drops for the treatment of ocular surface disease. *Eye Contact Lens*. 2015;41(3):133-140.
https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000104
 52. Романов Ю.А., Вторушина В.В., Дугина Т.Н., Романов А.Ю., Петрова Н.В. Сыворотка/плазма пуповинной крови: цитокиновый профиль и перспективы применения в регенеративной медицине. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2019;(3):208-212. Romanov YuA, Vtorushina VV, Dugina TN, Romanov AYU, Petrova NV. Human umbilical cord blood serum/plasma: cytokine profile and prospective application in regenerative medicine. *Bull Exp Biol Med*. 2019;168(1):173-177. (In Russ.).
https://doi.org/10.1007/s10517-019-04670-2
 53. Chakraborty A, Dutta J, Das S, Datta H. Effect of cord blood serum on ex vivo human limbal epithelial cell culture. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2013;5(3-4):77-82.
https://doi.org/10.1007/s12177-013-9106-5
 54. Романов Ю.А., Балашова Е.Е., Волгина Н.Е., Кабаева Н.В., Дугина Т.Н., Сухих Г.Т. Сыворотка пуповинной крови человека: эффективная замена эмбриональной телечей сыворотки для культивирования мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине*. 2016;(4):215-220. Romanov YuA, Balashova EE, Volgina NE, Kabaeva NV, Dugina TN, Sukhikh GT. Human umbilical cord blood serum: effective substitute of fetal bovine serum for culturing of human multipotent mesenchymal stromal cells. *Bull Exp Biol Med*. 2017;162(4):528-533. (In Russ.).
https://doi.org/10.1007/s10517-017-3654-9
 55. Maharajan N, Cho GW, Choi JH, Jang CH. Regenerative therapy using umbilical cord serum. *In Vivo*. 2021;35(2):699-705.
https://doi.org/10.21873/invivo.12310
 56. Giannaccare G, Carnevali A, Senni C, Logozzo L, Scoria V. Umbilical cord blood and serum for the treatment of ocular diseases: a comprehensive review. *Ophthalmol Ther*. 2020;9(2):235-248.
https://doi.org/10.1007/s40123-020-00239-9
 57. Sharma N, Lathi SS, Sehra SV, Agarwal T, Sinha R, Titiyal JS, Velpandian T, Tandon R, Vajpayee RB. Comparison of umbilical cord serum and amniotic membrane transplantation in acute ocular chemical burns. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(5):669-673.
https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305760
 58. Vajpayee RB, Mukerji N, Tandon R, Sharma N, Pandey RM, Biswas NR, Malhotra N, Melki SA. Evaluation of umbilical cord serum therapy for persistent corneal epithelial defects. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(11):1312-1316.
https://doi.org/10.1136/bjo.87.11.1312
 59. Versura P, Profazio V, Buzzi M, Stancari A, Arpinati M, Malavolta N, Campos EC. Efficacy of standardized and quality-controlled cord blood serum eye drop therapy in the healing of severe corneal epithelial damage in dry eye. *Cornea*. 2013;32(4):412-418.
https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182580762
 60. Galindo S, de la Mata A, López-Paniagua M, Herreras JM, Pérez I, Calonge M, Nieto-Miguel T. Subconjunctival injection of mesenchymal stem cells for corneal failure due to limbal stem cell deficiency: state of the art. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12(1):60.
https://doi.org/10.1186/s13287-020-02129-0
 61. Mansoor H, Ong HS, Riau AK, Stanzel TP, Mehta JS, Yam GH. Current Trends and Future Perspective of mesenchymal stem cells and exosomes in corneal diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(12):2853.
https://doi.org/10.3390/ijms20122853

62. Beeken LJ, Ting DSJ, Sidney LE. Potential of mesenchymal stem cells as topical immunomodulatory cell therapies for ocular surface inflammatory disorders. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(1):39-49. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0118>
63. Романов Ю.А., Волгина Н.Е., Вторушина В.В., Романов А.Ю., Дугина Т.Н., Кабаева Н.В., Сухих Г.Т. Сравнительный анализ секретомы мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток пупочного канатика и костного мозга человека. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2018;(4):220-225.
Romanov YuA, Volgina NE, Vtorushina VV, Romanov AYU, Dugina TN, Kabayeva NV, Sukhikh GT. Comparative analysis of secretome of human umbilical cord- and bone marrow-derived multipotent mesenchymal stromal cells. *Bull Exp Biol Med.* 2019;166(4):535-540. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-019-04388-1>
64. Романов Ю.А., Вторушина В.В., Дугина Т.Н., Романов А.Ю., Петрова Н.В., Сухих Г.Т. Мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки пупочного канатика человека проявляют наибольшую секреторную активность при культивировании в присутствии сыворотки пупочной крови. *Клеточные технологии в биологии и медицине.* 2020;(2):84-88.
Romanov YuA, Vtorushina VV, Dugina TN, Romanov AYU, Petrova NV, Sukhikh GT. Human umbilical cord tissue-derived multipotent mesenchymal stromal cells exhibit maximum secretory activity in the presence of umbilical cord blood serum. *Bull Exp Biol Med.* 2020;169(4):544-548. (In Russ.). <https://doi.org/10.1007/s10517-020-04926-2>
65. Avanzini MA, Mura M, Percivalle E, Bastaroli F, Croce S, Valsecchi C, Lenta E, Nykjaer G, Cassaniti I, Bagnarino J, Baldanti F, Zecca M, Comoli P, Gnecchi M. Human mesenchymal stromal cells do not express ACE2 and TMPRSS2 and are not permissive to SARS-CoV-2 infection. *Stem Cells Transl Med.* 2021;10(4):636-642. <https://doi.org/10.1002/sctm.20-0385>
66. Романов Ю.А., Романов А.Ю. Ткани перинатального происхождения — уникальный источник клеток для регенеративной медицины. Часть 2. Пупочный канатик. *Неонатология: новости, мнения, обучение.* 2018;6(3):54-73.
Romanov YuA, Romanov AYU. Tissues of perinatal origin: a unique source of cells for regenerative medicine. Part II. Umbilical cord. *Neonatology: News, Opinions, Training = Neonatologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2018;6(3):54-73. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2308-2402-2018-13002>
67. Kacham S, Bhure TS, Eswaramoorthy SD, Naik G, Rath SN, Parcha SR, Basu S, Sangwan VS, Shukla S. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote corneal epithelial repair in vitro. *Cells.* 2021;10(5):1254. <https://doi.org/10.3390/cells10051254>
68. Ziaei M, Zhang J, Patel DV, McGhee CNJ. Umbilical cord stem cells in the treatment of corneal disease. *Surv Ophthalmol.* 2017;62(6):803-815. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.02.002>
69. Zhou Y, Chen Y, Wang S, Qin F, Wang L. MSCs helped reduce scarring in the cornea after fungal infection when combined with anti-fungal treatment. *BMC Ophthalmol.* 2019;19(1):226. <https://doi.org/10.1186/s12886-019-1235-6>
70. Keshtkar S, Azarpura N, Ghahremani MH. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: novel frontiers in regenerative medicine. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):63. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0791-7>
71. Konala VB, Mamidi MK, Bhonde R, Das AK, Pochampally R, Pal R. The current landscape of the mesenchymal stromal cell secretome: A new paradigm for cell-free regeneration. *Cytotherapy.* 2016;18(1):13-24. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2015.10.008>
72. Beer L, Mildner M, Ankersmit HJ. Cell secretome based drug substances in regenerative medicine: when regulatory affairs meet basic science. *Ann Transl Med.* 2017;5(7):170. <https://doi.org/10.21037/atm.2017.03.50>
73. Park GW, Heo J, Kang JY, Yang JW, Kim JS, Kwon KD, Yu BC, Lee SJ. Topical cell-free conditioned media harvested from adipose tissue-derived stem cells promote recovery from corneal epithelial defects caused by chemical burns. *Sci Rep.* 2020;10(1):12448. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69020-z>
74. Ghaderi A, Abtahi S. Mesenchymal stem cells: miraculous healers or dormant killers? *Stem Cell Rev Rep.* 2018;14(5):722-733. <https://doi.org/10.1007/s12015-018-9824-y>
75. Ang LP, Do TP, Thein ZM, Reza HM, Tan XW, Yap C, Tan DT, Beuerman RW. Ex vivo expansion of conjunctival and limbal epithelial cells using cord blood serum-supplemented culture medium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6138-6147. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6527>
76. Ghiasi M, Jadidi K, Hashemi M, Zare H, Salimi A, Aghamollaei H. Application of mesenchymal stem cells in corneal regeneration. *Tissue Cell.* 2021;73:101600. <https://doi.org/10.1016/j.tice.2021.101600>

Поступила 22.06.2022

Received 22.06.2022

Принята к печати 22.09.2022

Accepted 22.09.2022

Жидкость может подвергать опасности зрение пациентов с ДМО^{1,2}



* Лицо на изображении не является реальным пациентом.

Контроль жидкости может способствовать сохранению зрения^{2,3}

- Накопление ИРЖ и СРЖ может привести к нарушению структуры сетчатки и снижению зрительной функции¹
- Улучшению зрения может способствовать терапия, обеспечивающая функциональный и анатомический результат^{4,5}
- Лучшая приверженность к терапии начинается с понимания пациентами важности роли регулярных инъекций для резорбции жидкости и улучшения зрения^{3,6,7}

ДМО - диабетический макулярный отек, ИРЖ - интратетинальная жидкость, СРЖ - субретинальная жидкость.

1. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1395-1401. 2. Sadda SR, Campbell J, Dugel PU, et al. Relationship between duration and extent of oedema and visual acuity outcome with ranibizumab in diabetic macular oedema: a post hoc analysis of Protocol I data. *Eye (Lond)*. 2020;34(3):480-490. 3. Penaud B, Fajnkuchen F, Levy O, et al. Relationship between visual outcomes and retinal fluid resorption in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. *J Fr Ophtalmol*. 2017;40:839-843. 4. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625. 5. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077. 6. Gale R, Scanlon PH, Evans M, et al. Action on diabetic macular oedema: achieving optimal patient management in treating visual impairment due to diabetic eye disease. *Eye (Lond)*. 2017;31(S1):S1-S20. 7. Habib AE, Abdel-Kader AA, Eissa IM, Awadein A. Adherence to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs in diabetic macular edema in an Egyptian population: a health belief model. *Curr Eye Res*. 2019;44(3):303-310.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма»,
ООО «Новартис Фарма», 123215, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70; факс +7 (495) 967-12-68; www.novartis.ru

Обсудите с вашими пациентами роль жидкости в ДМО

625698/VSI/ALL/04.23/0



Ядран Офтальмология

КАЧЕСТВО
КОТОРОЕ МОЖНО
УВИДЕТЬ

25 ЛЕТ ОПЫТА ЗНАНИЙ ЭКСПЕРТИЗЫ В ОФТАЛЬМОЛОГИИ Теперь в России

1-0

0-9

0-8

0-7

0-6

10

8

6.3

5

4

ГЛАУКОМА

КОНЬЮНКТИВИТ

«СУХОЙ ГЛАЗ»

«КРАСНЫЙ ГЛАЗ»

ЛП-007731 от 27.12.2021 г.



Бримонидин

ЛП-007131 от 28.06.2021 г.



Дорзоламид

ЛП-008552 от 12.09.2022 г.



Дорзоламид
Тимолол

ЛП-006428 от 27.08.2020 г.



Моксифлоксацин

РЗН 2015/3398 от 22.02.2018 г.



РЗН 2015/3398 от 22.02.2018 г.



РЗН 2019/8704 от 29.07.2019 г.



ЛП-007772 от 13.01.2022 г.



0,4%

Гиалуроновая кислота

0,21%

0,15%

Декспантенол

Тетризолин

Реклама

ООО «Ядран», 119330, Москва, Ломоносовский проспект 38, оф. VII.
Тел.: +7 (499) 143 33 71, www.jadran.ru www.lechenieglaz.ru

Сделано в Хорватии



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ