

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Том 139 • №2 • 2023
Издается с 1884 г.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕГМАТОГЕННОЙ ОТСЛОЙКИ СЕТЧАТКИ, ОСЛОЖНЕННОЙ МАКУЛЯРНЫМ РАЗРЫВОМ, С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ БОГАТОЙ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМЫ КРОВИ

АНАЛИЗ СМЕЩЕНИЙ ОПТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ИНТРАОКУЛЯРНОЙ ЛИНЗЫ ОТНОСИТЕЛЬНО ПЛОСКОСТИ ГАПТИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ БИОМИКРОСКОПИИ

ОПТИЧЕСКАЯ КОГЕРЕНТНАЯ ТОМОГРАФИЯ-АНГИОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ИЗМЕНЕНИЙ КАПИЛЛЯРНОГО КРОВотоКА МАКУЛЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ

ВЛИЯНИЕ ПОЛОЖЕНИЯ ТЕЛА НА РЕЗУЛЬТАТЫ ТОЧЕЧНОЙ КОНТАКТНОЙ ТОНОМЕТРИИ В ЦЕНТРЕ И НА ПЕРИФЕРИИ РОГОВИЦЫ

МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ЭЛЕКТРИЧЕСКОГО БИОПOTЕНЦИАЛА И СВЕТОВОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СЕТЧАТКИ ПРИ ТРОМБОТИЧЕСКОЙ МИКРОАНГИОПАТИИ, АССОЦИИРОВАННОЙ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ СТИМУЛЯЦИИ РЕПАРАТИВНОГО НЕЙРОГЕНЕЗА У ПАЦИЕНТОВ С ГЛАУКОМОЙ, ПЕРЕНЕСШИХ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ЛЕЧЕНИЕ ЭНДОФАЛЬМИТА ПОСЛЕ ХИРУРГИИ КАТАРАКТЫ

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

МАРТ—АПРЕЛЬ

2023

Том 139

Двухмесячный
научно-практический
журнал

(Russian Annals of Ophthalmology)

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.

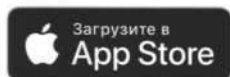
Издательство «Медиа Сфера»:
127238, Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7 (495) 482-4329
Факс: +7 (495) 482-4312
e-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

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 НИИ ГБ 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 13.04.2023
Формат 60×90 1/8. Тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 15. Заказ 23-Z-0494
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОП»

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)

Т.П. КАЩЕНКО, 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 рекомендована 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.

ADTI

AXB-RESURS MARKAZI

14/22

MARCH—APRIL

Russian Annals of Ophthalmology

2023

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 “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)
T.P. KASHCHENKO, 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

<i>Малюгин Б.Э., Шкворченко Д.О., Хурдаева А.Г.</i> Отдаленные результаты хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом, с использованием богатой тромбоцитами плазмы крови	6
<i>Даниленко Е.В., Куликов А.Н., Макарова Н.В.</i> Анализ смещений оптической части интраокулярной линзы относительно плоскости гаптических элементов по данным ультразвуковой биомикроскопии	11
<i>Тузлаев В.В., Коленко О.В., Егоров В.В., Кравченко И.З., Смолякова Г.П., Яровая А.В., Бреев Д.В.</i> Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике изменений капиллярного кровотока макулы при хронической ишемической ретинопатии	17
<i>Антонов А.А., Вострухин С.В., Волжанин А.В., Витков А.А.</i> Влияние положения тела на результаты точечной контактной тонометрии в центре и на периферии роговицы	28
<i>Шелудченко В.М., Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Краснолуцкая Е.И.</i> Мультифокальный анализ электрического биопотенциала и световой чувствительности сетчатки при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией	35
<i>Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Петров С.А., Власова А.С., Филиппова Ю.Е., Маркелова О.И.</i> Терапевтические возможности стимуляции репаративного нейrogenеза у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию	44
<i>Николаенко В.П., Белов Д.Ф.</i> Клинические особенности и лечение эндофтальмита после хирургии катаракты	52

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

<i>Светозарский С.Н., Копишинская С.В., Руина Е.А., Антипенко Е.А.</i> Клинические фенотипы поражения зрительного нерва у пациентов с заболеваниями спектра оптического нейромиелинита	61
---	----

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Разумова И.Ю., Сурнина З.В., Джабер Далия Наиф</i> Современный взгляд на патогенез иммуновоспалительных заболеваний, ассоциированных с глазными проявлениями	68
<i>Курышева Н.И., Никитина А.Д.</i> Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография-ангиография в определении прогрессирования глаукомы. Часть 2. Клинико-функциональные корреляции, мониторинг на поздней стадии и ограничения метода	76
<i>Смирнова А.Б., Першин Б.С., Мякова Н.В.</i> Стероидная глаукома при гемобластозах	84
<i>Юсеф Ю.Н., Введенский А.С., Гамидов А.А., Иванов М.Н., Фокина Н.Д.</i> Современные подходы к лечению переднекапсулярного контракционного синдрома	89
<i>Бржеский В.В.</i> Современные возможности патогенетически ориентированной терапии синдрома «сухого глаза»	95

ИСТОРИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

<i>Саркисов А.С.</i> Адриан Александрович Крюков (1849—1908)	104
---	-----

ДИСКУССИИ

<i>Оганесян О.Г., Багаманова Э.К., Гусак Д.А.</i> К вопросу о выделении преддесцеметового слоя в структуре роговицы	108
--	-----

Рикс И.А., Труфанов С.В., Папанян С.С.

К вопросу о выделении предесцементового слоя в структуре роговицы 113

Аветисов С.Э.

К итогам дискуссии о необходимости выделения предесцементового слоя в структуре роговицы 117

НЕКРОЛОГ

Памяти Тамары Павловны Кашенко 120

ORIGINAL ARTICLES

<i>Malyugin B.E., Shkvorchenko D.O., Khurdaeva A.G.</i> Long-term outcomes of treating rhegmatogenous retinal detachment with macular hole using platelet-rich blood plasma	6
<i>Danilenko E.V., Kulikov A.N., Makarova N.V.</i> Analysis of intraocular lens displacement relative to the haptic plane by ultrasound biomicroscopy data	11
<i>Tuzlaev V.V., Kolenko O.V., Egorov V.V., Kravchenko I.Z., Smolyakova G.P., Yarovaya A.V., Breev D.V.</i> Optical coherence tomography angiography in diagnosis of changes in macular capillary blood flow in chronic ischemic retinopathy	17
<i>Antonov A.A., Vostrukhin S.V., Volzhanin A.V., Vitkov A.A.</i> The effect of body position on the results of central and paracentral rebound tonometry	28
<i>Sheludchenko V.M., Smirnova T.V., Kozlovskaya N.L., Krasnolutsckaya E.I.</i> Multifocal analysis of the bioelectric potential and light sensitivity of the retina in thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension	35
<i>Malishevskaya T.N., Petrov S.Yu., Petrov S.A., Vlasova A.S., Filippova Yu.E., Markelova O.I.</i> Therapeutic possibilities of stimulating reparative neurogenesis in patients with glaucoma who have recovered from a coronavirus infection	44
<i>Nikolaenko V.P., Belov D.F.</i> Clinical features and treatment of endophthalmitis after cataract surgery	52

OBSERVATIONAL STUDIES

<i>Svetozarskiy S.N., Kopyshinskaya S.V., Ruina E.A., Antipenko E.A.</i> Clinical phenotypes of optic nerve damage in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder	61
---	----

LITERATURE REVIEWS

<i>Razumova I.Yu., Surnina Z.V., Dzhaber Daliya Naif</i> Current view on the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases associated with ocular manifestations	68
<i>Kurysheva N.I., Nikitina A.D.</i> Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography for detecting glaucoma progression. Part 2. Clinical and functional correlations, monitoring of advanced glaucoma and limitations of the method	76
<i>Smirnova A.B., Pershin B.S., Myakova N.V.</i> Steroid glaucoma in patients with hemoblastosis	84
<i>Yusef Yu.N., Vvedenskiy A.S., Gamidov A.A., Ivanov M.N., Fokina N.D.</i> Modern approaches to the treatment of anterior capsule contraction syndrome	89
<i>Brzheskiy V.V.</i> Modern possibilities of pathogenetically oriented therapy for dry eye syndrome	95

HISTORY OF OPHTHALMOLOGY

<i>Sarkisov A.S.</i> Adrian Aleksandrovich Kryukov (1849—1908)	104
---	-----

DISCUSSIONS

<i>Oganesyan O.G., Bagamanova E.K., Gusak D.A.</i> On the issue of separate designation of the pre-Descemet's layer in the structure of the cornea	108
<i>Riks I.A., Trufanov S.V., Papanyan S.S.</i> On the issue of separate designation of the pre-Descemet's layer in the structure of the cornea	113
<i>Avetisov S.E.</i> Adding to the results of the discussion on the need to separately designate the pre-Descemet's layer in the corneal structure	117

OBITUARY

In memory of Tamara Pavlovna Kashchenko	120
---	-----

Отдаленные результаты хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом, с использованием богатой тромбоцитами плазмы крови

© Б.Э. МАЛЮГИН, Д.О. ШКВОРЧЕНКО, А.Г. ХУРДАЕВА

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

На сегодняшний день не существует определенного алгоритма тактики лечения регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом.

Цель исследования. Анализ отдаленных результатов хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки (РОС), осложненной макулярным разрывом (МР), с применением богатой тромбоцитами плазмы крови (БТП) и локальным окрашиванием внутренней пограничной мембраны (ВГПМ).

Материал и методы. В проспективное открытое исследование включены 27 человек (15 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 57 до 65 лет (средний возраст — $59,2 \pm 7,2$ года). Во всех исследуемых случаях определена РОС, осложненная МР. Средняя максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции составила $0,05 \pm 0,01$ (от 0,02 до 0,08). По результатам оптической когерентной томографии (ОКТ) средний диаметр МР составил $576,3 \pm 150,4$ мкм (от 409 до 944 мкм). После проведения витрэктомии в область разрыва вводили перфторорганическое соединение (ПФОС) в объеме 2–3 диаметров диска зрительного нерва для предупреждения попадания красителя под сетчатку, окрашивали и удаляли внутреннюю пограничную мембрану. После последовательной замены ПФОС/воздух на область разрыва наносили БТП.

Результаты и обсуждение. Показано увеличение МКОЗ с $0,05 \pm 0,01$ в дооперационном периоде до $0,09 \pm 0,03$ через 1 мес после операции, с дальнейшим ростом до $0,35 \pm 0,11$ в максимальном периоде наблюдения (2 года). Во всех случаях отмечали блокирование разрыва и наличие глиального рубца, по данным ОКТ. Через 1–2 года после операции у всех пациентов отмечен благоприятный анатомический эффект, по данным ОКТ. Средние значения светочувствительности макулы по данным компьютерной микропериметрии через 2 года после операции составили $23,8 \pm 1,3$ дБ.

Заключение. В настоящей работе показан благоприятный анатомический и функциональный эффект в сроки наблюдения 2 года у пациентов с РОС и МР. Для уточнения показаний и противопоказаний к применению исследуемой методики необходимо сравнительное исследование на большей когорте больных.

Ключевые слова: регматогенная отслойка сетчатки, макулярный разрыв, богатая тромбоцитами плазма крови.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Малюгин Б.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

Шкворченко Д.О. — <https://orcid.org/0000-0002-0176-928X>

Хурдаева А.Г. — <https://orcid.org/0000-0003-3293-5487>

Автор, ответственный за переписку: Хурдаева Ангела Гаджимаммаевна — e-mail: xurdaeva@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Малюгин Б.Э., Шкворченко Д.О., Хурдаева А.Г. Отдаленные результаты хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом, с использованием богатой тромбоцитами плазмы крови. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):6–10. <https://doi.org/10.17116/oftalma20231390216>

Long-term outcomes of treating rhegmatogenous retinal detachment with macular hole using platelet-rich blood plasma

© B.E. MALYUGIN, D.O. SHKVORCHENKO, A.G. KHURDAEVA

S.N. Fedorov National Medical Research Center "MNTK "Eye Microsurgery", Moscow, Russia

ABSTRACT

Currently there is no specific algorithm for treating rhegmatogenous retinal detachment complicated by macular hole.

Purpose. The study analyzed the long-term outcomes of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment (RRD) complicated by macular hole (MH) using platelet-rich plasma (PRP) and local staining of the internal limiting membrane (ILM).

Material and methods. This prospective open-label study included 27 patients (15 females and 12 males) aged 57 to 65 (59.2 ± 7.2) years. In all studied cases, RRD complicated by MH was determined. The best corrected visual acuity (BCVA) before surgery was 0.05 ± 0.01 (from 0.02 to 0.08). The average MH diameter measured with OCT was 576.3 ± 150.4 μ m (409 μ m to 944 μ m). After vitrectomy, a perfluororganic compound (PFOC) was injected into the MH area in amount of 2–3 optic nerve head diameters to prevent the ingress of dye under the retina, then the internal limiting membrane (ILM) was stained and removed. After sequential PFOC/air replacement, PRP was injected into the macular hole site.

Results and discussion. An increase in BCVA from 0.05 ± 0.01 to 0.09 ± 0.03 was observed in the preoperative period one month after surgery, with a further increase to 0.35 ± 0.11 at the maximum follow-up time (two years). The MH was blocked and a glial scar was present in all cases according to OCT data. 1–2 years after the operation, all patients showed a favorable anatomical ef-

fect according to OCT data. According to computer microperimetry data, mean macular photosensitivity was 23.8 ± 1.3 dB two years after the surgery.

Conclusions. This study shows a favorable anatomical and functional effect in patients with RRD and MH within a 2-year follow-up. A comparative study involving a larger cohort of patients is required to clarify the indications and contraindications for the use of the studied technique.

Keywords: rhegmatogenous retinal detachment, macular hole, platelet-rich blood plasma.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Malyugin B.E. — <https://orcid.org/0000-0001-5666-3493>

Shkvorchenko D.O. — <https://orcid.org/0000-0002-0176-928X>

Khurdaeva A.G. — <https://orcid.org/0000-0003-3293-5487>

Corresponding author: Khurdaeva A.G. — e-mail: khurdaeva@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Malyugin BE, Shkvorchenko DO, Khurdaeva AG. Long-term outcomes of treating rhegmatogenous retinal detachment with macular hole using platelet-rich blood plasma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):6–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20231390216>

К числу наиболее серьезных заболеваний глаза, приводящих к утрате зрительных функций, относится первичная ретмагенная отслойка сетчатки (РОС) [1]. Показано, что при отсутствии своевременного хирургического лечения РОС приводит к слепоте [2]. Наиболее часто при РОС отмечают разрыв в периферической зоне сетчатки, при этом РОС с макулярным разрывом (МР) встречается относительно редко [3]. Показано, что у большинства пациентов РОС и МР сочетаются с наличием пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) различной степени выраженности [4]. К ключевым факторам развития МР у пациентов с РОС относят заднюю отслойку стекловидного тела или эпиретинальный фиброз, обуславливающие наличие тракционного синдрома [5, 6].

Для оценки МР у пациентов с РОС используют оптическую когерентную томографию (ОКТ) [7].

До недавнего времени методы лечения РОС с МР включали выполнение трехпортовой витрэктомии, газовой тампонады и удаление эпиретинальных мембран [8]. Вместе с тем частота успешных хирургических вмешательств была относительно невелика (41,2–78%) [9, 10]. При наличии МР проводили модификацию указанного хирургического вмешательства с пилингом (удалением) внутренней пограничной мембраны (ВМП) [11]. При наличии эпиретинальной мембраны у пациентов с МР удаление ВМП обеспечивало благоприятный функциональный и анатомический результат [12]. В ряде работ показано преимущество модифицированной методики в группе с удалением ВМП по сравнению с контрольной группой [13–15].

В последние годы внедрен в практику новый метод лечения РОС, осложненной МР, включающий применение богатой тромбоцитами плазмы крови (БоТП) [16, 17]. Ранее нами была опубликована работа, в которой показан благоприятный клинико-анатомический эффект в ранние сроки после выполнения витрэктомии, газовой тампонады, пи-

линга ВМП и применения БоТП у пациентов с РОС, осложненной МР [18].

Цель исследования — анализ отдаленных результатов хирургического лечения РОС, осложненной МР, с применением БоТП и локальным окрашиванием ВМП.

Материал и методы

В проспективное открытое исследование были включены 27 человек (15 женщин и 12 мужчин) в возрасте от 57 до 65 лет (средний возраст — $59,2 \pm 7,2$ года). Во всех исследуемых случаях определена РОС, осложненная МР. Отмечали следующие жалобы пациентов при первичном обращении: снижение зрения (100%), искажения (29,6%), пятно перед глазом (14,8%). Анамнез заболевания определяли по срокам появления первых жалоб на снижение зрения: меньше 1 нед (18,5%), от 1 до 2 нед (14,8%), от 2 нед до 1 мес (22,2%) и больше 1 мес (40,7%). У 22,2% обследованных в анамнезе определена контузионная травма глазного яблока.

Во всех случаях использовали как стандартные, так и специальные офтальмологические методы исследования (эхографию, ОКТ, компьютерную микропериметрию). Максимально скорректированная острота зрения (МКОЗ) до операции составила в среднем $0,05 \pm 0,01$ (от 0,02 до 0,08). В 41% случаев определена миопия высокой степени, при этом средняя аксиальная длина глаза в исследуемой группе составила $25,9 \pm 2,6$ мм (от 21,8 до 33,4 мм).

В подавляющем большинстве случаев (88,8%) выявлены периферические разрывы сетчатки. По данным эхографии, средняя высота отслойки сетчатки составила $6,1 \pm 1,8$ мм (от 2,8 до 10,2 мм; рис. 1). Заднюю отслойку стекловидного тела выявили в 62,3% случаев, гемофтальм различной степени выраженности — в 40,7%, миопическую стафилому — в 11,1%. По результатам ОКТ, средний диаметр МР

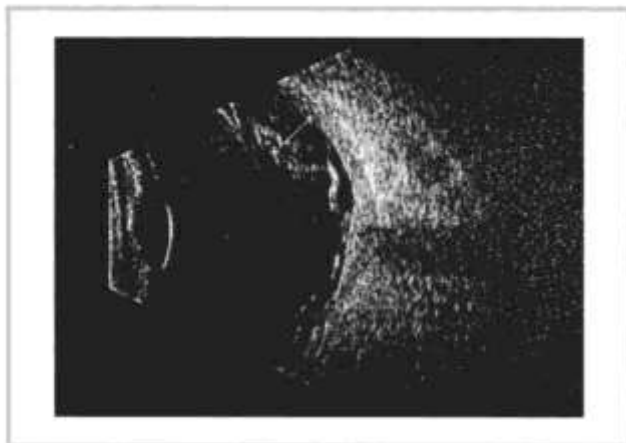


Рис. 1. РОС, осложненная МР, по данным эхографии.
Fig. 1. RRD complicated with MH, ultrasonography data.

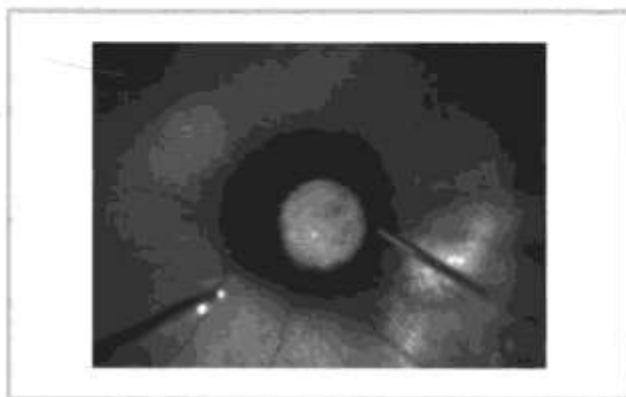


Рис. 3. Окрашивание ВПМ по собственной методике.
Fig. 3. ILM staining done by authors' own method.

составил $576,3 \pm 150,4$ мкм (от 409 до 944 мкм; рис. 2). Во всех случаях выявлена 4-я стадия МР, при этом в 40,7% случаев диагностированы кистозные изменения краев МР.

Хирургическое вмешательство осуществляли согласно описанной ранее методике. Хирургическая методика включала: трехпортовую 25G-витрэктомию с удалением задних гиалоидных слоев стекловидного тела, введение перфторорганического соединения (ПФОС) до нижнего края периферического разрыва и периферическую витрэктомию со склерокомпрессией. Далее проводили последовательную замену ПФОС на воздух, остаточную субретинальную жидкость аспирировали над зоной разрыва. Следующим этапом вводили ПФОС до сосудистых аркад и проводили тампонаду витреальной полости сбалансированным физиологическим раствором (BSS). Часть ПФОС аспирировали, оставив его над областью МР в объеме 2–3 диаметра диска зрительного нерва. После этого окрашивали ВПМ красителем membrane blue duo вокруг пузыря ПФОС (рис. 3). Данный метод позволяет предотвратить попадание красителя под сет-



Рис. 2. МР у пациента с РОС, по данным ОКТ (до операции).
Fig. 2. MH in a patient with RRD, OCT data (before surgery).

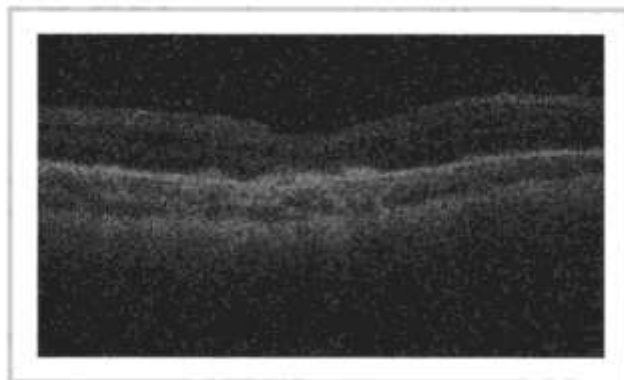


Рис. 4. МР у пациента с РОС, по данным ОКТ (непосредственно после операции).
Fig. 4. MH in a patient with RRD, OCT data (immediately after surgery).

чатку. ВПМ удаляли с помощью эндовитреального пинцета под прямой контактной линзой. После последовательной замены ирригационной жидкости на воздух и лазеркоагуляции периферического разрыва на область МР с помощью прямой эндовитреальной канюли наносили БотП в объеме 1 капли, что препятствовало затеканию жидкости под сетчатку. У 26 пациентов операцию заканчивали введением в витреальную полость силиконового масла, которое удаляли через 2 мес. У одного пациента провели тампонаду газовой воздушной смесью [18]. ОКТ-изображение, полученное непосредственно после хирургического вмешательства, представлено на рис. 4. Максимальный срок наблюдения за пациентами составил 24 мес (в среднем $22,3 \pm 1,6$ мес).

Результаты и обсуждение

Оценку анатомических и функциональных результатов проведенного хирургического вмешательства проводили в сроки 1; 3; 6 мес; 1 и 2 года после хирургического вмешательства. Оценивали МКОЗ вдаль, блокирование разрыва по данным ОКТ, наличие глиального рубца и светочувствительность макулы.

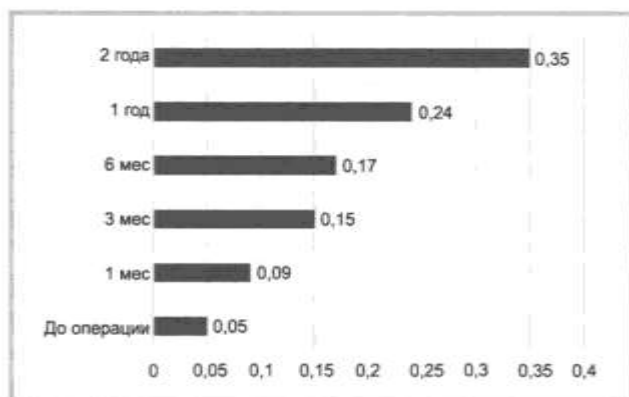


Рис. 5. Динамика МКОЗ у пациентов с РОС, осложненной МР, в разные сроки после операции.

Fig. 5. Changes in BCVA in patients with RRD and MH recorded during the follow-up period.

Динамика МКОЗ в разные сроки наблюдения представлена на рис. 5.

Показано увеличение исследуемого показателя с $0,05 \pm 0,01$ в дооперационном периоде до $0,09 \pm 0,03$ через 1 мес после операции, с дальнейшим ростом до $0,35 \pm 0,11$ в максимальном периоде наблюдения (2 года).

Во всех случаях отмечали блокирование разрыва и зону репарации, по данным ОКТ (рис. 6). Через 1 мес после операции в 14,8% случаев сохранялся отек нейрозептителя с его разрешением через 3–6 мес после хирургического вмешательства. Через 1–2 года после операции у всех пациентов отмечен благоприятный анатомический эффект, по данным ОКТ. При проведении эхографии в разные сроки после операции отслойка сетчатки отсутствовала.

Средние значения светочувствительности макулы, по данным компьютерной микропериметрии через 2 года после операции, составили $23,8 \pm 1,3$ дБ.

Ведение пациентов с РОС, осложненной МР, остается вызовом для офтальмохирурга в связи с тяжестью патологии, низкой остротой зрения и значительным числом интра- и послеоперационных осложнений.

Y.P. Chen и соавторы наблюдали 57 пациентов с отслойкой сетчатки и МР на фоне миопической стафиломы после различных хирургических вмешательств, включавших газовую тампонаду, витрэктомию *pars plana* с газовой тампонадой, пилингом эпиретинальной мембраны и газовой тампонадой, склеральным пломбированием и комбинацией указанных хирургических подходов. Уровень успеха (прилегание сетчатки) составил 43,9% после первого хирургического вмешательства, а после последующих вмешательств — 77,2%. Авторы отмечают, что основной причиной повторных отслоек сетчатки стало незакрытие МР [19]. В нашей работе, с учетом применения БоТП и окрашивания ВМП, уровень успеха составил 100% через 2 года наблюдений.

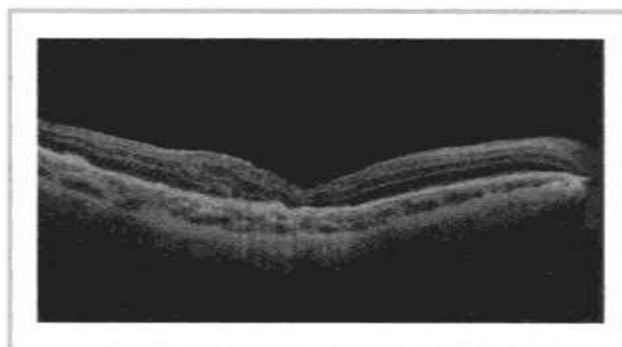


Рис. 6. МР у пациента с РОС, по данным ОКТ (2 года после операции).

Разрыв блокирован, зона репарации.

Fig. 6. MH in a patient with RRD, OCT data (two years after surgery).

The hole is blocked, a glial scar is present.

Аналогичные данные получены в работе Н. Rouhette и соавторов при анализе результатов хирургического лечения 31 пациента с РОС и МР, которым проводили витрэктомию *pars plana* и тампонаду СЗФ8. Частота прилегания сетчатки составила 46,8% после первого хирургического вмешательства и 88,8% — после второго [20]. У наших пациентов повторные вмешательства не проводили.

Н. Takahashi и соавторы предложили методику поворота лоскута ВМП у пациентов с РОС и МР, при этом в исследуемой группе частота успеха составила 75% по сравнению с 25% в контрольной группе при проведении полного удаления ВМП [21]. В нашей работе проводилось введение БоТП и окрашивание ВМП для ее лучшей визуализации.

Заключение

В настоящей работе представлен анализ результатов длительного наблюдения за пациентами с РОС, осложненной МР, которым проводили хирургическое вмешательство с применением БоТП и локальным окрашиванием ВМП по собственной методике. Показан благоприятный анатомический и функциональный эффект в сроки наблюдения до 2 лет. Для уточнения показаний и противопоказаний к применению представленной методики необходимо сравнительное исследование на большом количестве больных.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Б.М., Д.Ш., А.Х.

Сбор и обработка материала: Д.Ш., А.Х.

Статистическая обработка: А.Х.

Написание текста: А.Х.

Редактирование: Б.М., Д.Ш.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аванесова Т.А. Регматогенная отслойка сетчатки: современное состояние проблемы. *Офтальмология*. 2015;12(1):24-32. Avanesova TA. Rhegmatogenous retinal detachment: current opinion. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2015;12(1):24-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-1-24-32>
2. García-Arumí J, Martínez-Castillo V, Boixadera A, Blasco H, Marticorena J, Zapata MÁ, Macià C, Badal J, Distéfano L, Rafart JM, Berrocal M, Zambrano A, Ruiz-Moreno JM, Figueroa MS. Rhegmatogenous retinal detachment treatment guidelines. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2013;88(1):11-35. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2011.10.013>
3. Ohsugi H, Ikuno Y, Matsuba S, Ohsugi E, Nagasato D, Shoujou T, Tabuchi H. Morphologic characteristics of macular hole and macular hole retinal detachment associated with extreme myopia. *Retina*. 2019;39(7):1312-1318. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002155>
4. Zandi S, Pfister IB, Trainor PG, Tappeiner C, Despont A, Rieben R, Skowronska M, Garweg JG. Biomarkers for PVR in rhegmatogenous retinal detachment. *PLoS One*. 2019;14(4):e0214674. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214674>
5. Биландарли Л.Ш., Саидова Л.Х. Регматогенная отслойка сетчатки, ассоциированная с хориоидальной отслойкой. *Офтальмология*. 2017;14(1):27-31. Bilandarli LS, Saidova LK. Rhegmatogenous Retinal Detachment Associated with Choroidal Detachment. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2017;14(1):27-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-1-27-31>
6. Mitry D, Awan MA, Borooah S, Syrogiannis A, Lim-Fat C, Campbell H, Wright AF, Fleck BW, Charteris DG, Yorston D, Singh J. Long-term visual acuity and the duration of macular detachment: findings from a prospective population-based study. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(2):149-52. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-302330>
7. Ishibashi T, Iwama Y, Nakashima H, Ikeda T, Emi K. Foveal Crack Sign: An OCT Sign Preceding Macular Hole After Vitrectomy for Rhegmatogenous Retinal Detachment. *Am J Ophthalmol*. 2020;218:192-198. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.05.030>
8. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Какунина С.А., Норман К.С., Фозилова Ф.Ф. Эффективность пилинга внутренней пограничной мембраны на фоне силиконовой тампонады при регматогенной отслойке сетчатки. *Таврический медико-биологический вестник*. 2018;21(4):23-27. Zakharov VD, Shkvorchenko DO, Kakunina SA, Norman KS, Fozilova F.F. The efficiency of peeling of the inner limiting membrane on the background of a silicone oil tamponade in rhegmatogenous retinal detachment. *Tavricheskiy Mediko-Biologicheskii Vestnik*. 2018;21(4):23-27. (In Russ.).
9. Клейменов А.Ю., Казайкин В.Н., Лизунов А.В. Хирургическое лечение макулярного разрыва без тампонады витреальной полости. *Офтальмология*. 2019;16(4):449-453. Kleymenov AY, Kazaykin VN, Lizunov AV. Surgical Treatment of Macular Hole without Postoperative Vitreous Cavity Tamponade. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2019;16(4):449-453. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-4-449-453>
10. Ortisi E, Avitabile T, Bonfiglio V. Surgical management of retinal detachment because of macular hole in highly myopic eyes. *Retina*. 2012;32(9):1704-1718. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31826b671c>
11. Hong N, Huang BS, Tong JP. Primary silicone oil tamponade and internal limiting membrane peeling for retinal detachment due to macular hole in highly myopic eyes with chorioretinal atrophy. *BMC Ophthalmol*. 2015;15:165. <https://doi.org/10.1186/s12886-015-0154-4>
12. Khurana RN, Wykoff CC, Bansal AS, Akiyama K, Palmer JD, Chen E, Chang LK, Major JC Jr, Wu C, Wang R, Croft DE, Wong TP. The association of epiretinal membrane with macular hole formation after rhegmatogenous retinal detachment repair. *Retina*. 2017;37(6):1073-1078. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001307>
13. Li KK, Tang EW, Li PS, Wong D. Double peel using triamcinolone acetate and trypan blue in the management of myopic macular hole with retinal detachment: a case-control study. *Clin Exp Ophthalmol*. 2010;38(7):664-668. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02333.x>
14. Gao X, Guo J, Meng X, Wang J, Peng X, Ikuno Y. A meta-analysis of vitrectomy with or without internal limiting membrane peeling for macular hole retinal detachment in the highly myopic eyes. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:87. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0266-5>
15. Wei Y, Wang N, Zu Z, Bi C, Wang H, Chen F, Yang X. Efficacy of vitrectomy with triamcinolone assistance versus internal limiting membrane peeling for highly myopic macular hole retinal detachment. *Retina*. 2013;33(6):1151-1157. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31827b6422>
16. Di Tizio F, Gattazzo I, Di Staso F, Di Pippo M, Guglielmelli F, Scuderi G. Human amniotic membrane patch and platelet-rich plasma to promote retinal hole repair in a recurrent retinal detachment. *Eur J Ophthalmol*. 2020;1120672120953314. <https://doi.org/10.1177/1120672120953314>
17. Арсютов Д.Г. Использование аутологичной кондиционированной плазмы, обогащенной тромбоцитами, в хирургии регматогенной отслойки сетчатки с центральным и периферическими разрывами. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(4):61-65. Arsiutov DG. Use of autologous conditioned platelet rich plasma in the surgery of rhegmatogenous retinal detachment with central and peripheral tears. *Acta biomedica scientifica*. 2019;4(4):61-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.29413/ABS.2019-4.4.8>
18. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Крупина Е.А., Какунина С.А., Норман К.С., Юхананова А.В., Хурдаева А.Г. Хирургическое лечение регматогенной отслойки сетчатки, осложненной макулярным разрывом, с применением богатой тромбоцитами плазмы крови и локальным окрашиванием внутренней пограничной мембраны. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2018;14(4):867-870. Zakharov VD, Shkvorchenko DO, Krupina EA, Kakunina SA, Norman KS, Khurdaeva AG, Yukhananova AV. Surgical treatment of regmatogenous retinal detachment complicated by macular hole using platelet-rich blood plasma and local staining. *Saratov Journal of Medical Scientific Research = Saratovskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*. 2018;14(4):867-870. (In Russ.).
19. Chen YP, Chen TL, Yang KR, Lee WH, Kuo YH, Chao AN, Wu WC, Chen KJ, Lai CC. Treatment of retinal detachment resulting from posterior staphyloma-associated macular hole in highly myopic eyes. *Retina*. 2006;26(1):25-31. <https://doi.org/10.1097/00006982-200601000-00005>
20. Rouhette H, Cauchi O, Zur C, Gastaud P. Décollement de rétine par trou-maculaire du myope fort. Evaluation des critères pronostiques [Retinal detachment due to macular holes in highly myopic eyes. Prognostic factors]. *J Fr Ophtalmol*. 2001;24(1):49-53.
21. Takahashi H, Inoue M, Koto T, Itoh Y, Hirota K, Hirakata A. Inverted internal limiting membrane flap technique for treatment of macular hole retinal detachment in highly myopic eyes. *Retina*. 2018;38(12):2317-2326. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001898>

Поступила 17.09.2021
Received 17.09.2021
Принята к печати 09.01.2022
Accepted 09.01.2022

Анализ смещений оптической части интраокулярной линзы относительно плоскости гаптических элементов по данным ультразвуковой биомикроскопии

© Е.В. ДАНИЛЕНКО¹, А.Н. КУЛИКОВ¹, Н.В. МАКАРОВА²

¹ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;

²ФГБУ «ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова» МЧС России, НИО «Медицинский регистр МЧС России», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ послеоперационных смещений оптической части интраокулярной линзы (ИОЛ) относительно плоскости гаптических элементов с помощью ультразвуковой биомикроскопии (УБМ).

Материал и методы. Проанализированы данные биометрии 231 пациента (277 глаз) в возрасте $72,39 \pm 7,77$ года, среди которых 43,25% составили мужчины. После стандартной фактоэмульсификации контроль положения линзы и показателей рефракции проводился через 1, 3 и 6 мес.

Результаты и обсуждение. Анализ положения ИОЛ проводился по УБМ-снимкам. Стабилизация положения линзы наблюдалась к 3-му месяцу послеоперационного периода. В структуре смещений оптической части ИОЛ относительно плоскости гаптических элементов сдвиг вперед определялся в 24,85%, назад — в 16,67% случаев. Глаза с разнонаправленными смещениями ИОЛ различались по диаметру нативного хрусталика, диаметру цилиарной борозды, а также по силе имплантированной ИОЛ. При смещении ИОЛ в сторону сетчатки отмечался достоверный гиперметропический сдвиг рефракции. Составлено уравнение дискриминантной функции с использованием данных дооперационной биометрии, дающее хорошее качество модели прогнозирования данного вида смещений. Для смещений вперед качественную модель получить не удалось. **Заключение.** Одной из причин погрешности современных формул расчета может быть изменение положения ИОЛ в послеоперационном периоде, в том числе смещение ее оптической части относительно плоскости гаптических элементов. Анализ данных биометрии позволяет рассчитать вероятность смещения ИОЛ в сторону сетчатки с большой точностью, что позволит учесть возможность нежелательного гиперметропического сдвига послеоперационной рефракции.

Ключевые слова: смещение оптической части интраокулярной линзы, плоскость гаптических элементов, ультразвуковая биомикроскопия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Даниленко Е.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8211-6327>

Куликов А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>

Макарова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8697-0096>

Автор, ответственный за переписку: Даниленко Екатерина Владимировна — e-mail: danilka83@list.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Даниленко Е.В., Куликов А.Н., Макарова Н.В. Анализ смещений оптической части интраокулярной линзы относительно плоскости гаптических элементов по данным ультразвуковой биомикроскопии. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):11–16.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202313902111>

Analysis of intraocular lens displacement relative to the haptic plane by ultrasound biomicroscopy data

© E.V. DANILENKO¹, A.N. KULIKOV¹, N.V. MAKAROVA²

¹S.M. Kirov Medical Military Academy, Saint Petersburg, Russia;

²Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Purpose. This study analyzed cases with postoperative displacement of intraocular lens (IOL) relative to the haptic plane using ultrasound biomicroscopy (UBM).

Material and methods. The study analyzed biometry data of 231 patients (277 eyes) aged 72.39 ± 7.77 years, among them 43.25% were males. IOL position and refraction were analyzed at 1, 3 and 6 months after standard phacoemulsification.

Results and discussion. UBM was performed to analyze the position of the IOL. Stabilization of lens position was observed by the 3rd month of observation. Among the cases with displacement of the optical part relative to the haptic plane, the forward shift was determined in 24.85%, backward — in 16.67% of cases. Eyes with opposite IOL displacements differed significantly in lens diameter, ciliary sulcus diameter and the power of implanted IOL. IOL shift towards the retina produced significant hyperopic refractive error. A discriminant function was compiled using preoperative biometry data comprising the model for predicting backward IOL displacement with high probability. However, we failed to obtain a qualitative model for forward IOL displacements.

Conclusion. Calculation error in modern formulas could occur because of IOL displacement, including the shift of the optical part relative to the haptic plane in postoperative period. Analysis of biometry data allows calculating IOL displacement towards the retina with a high probability, which could help avoid hyperopic refraction error postoperatively.

Keywords: displacement of the optical part of the intraocular lens, haptic plane, ultrasound biomicroscopy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Danilenko E.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8211-6327>Kulikov A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5274-6993>Makarova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8697-0096>

Corresponding author: Danilenko E.V. — e-mail: danilka83@list.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Danilenko EV, Kulikov AN, Makarova NV. Analysis of intraocular lens displacement relative to the haptic plane by ultrasound biomicroscopy data. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):11–16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902111>

На сегодняшний день офтальмология располагает большим арсеналом средств для определения положения интраокулярной линзы (ИОЛ) в задней камере глаза, а также выявления ее смещений и деформаций [1, 2]. Помимо научного интереса это направление имеет важное значение в поиске причин отклонений послеоперационной рефракции от запланированной [3–5]. Высокие требования, предъявляемые к точности расчета, оправданы качеством современной биометрии на дооперационном этапе, стандартизацией техники хирургического вмешательства, а также новыми оптическими свойствами имплантируемых ИОЛ [6–8]. Рефракционный результат может быть единственной целью проводимого вмешательства, что делает определение прогноза проводимых вычислений основным диагностическим этапом катарактальной хирургии. Современные формулы расчета включают в себя алгоритм определения эффективной позиции линзы, под которой подразумевается расстояние от передней или задней поверхности роговицы до передней поверхности линзы, а в некоторых случаях учитывается и ее конфигурация. Однако в послеоперационном периоде возможно изменение заложенного в расчет расстояния за счет изменения положения имплантированной ИОЛ — ее аксиальных смещений или деформаций, что сопровождается изменением рефракционного результата [9]. Эти процессы не учитываются ни в одной формуле, соответственно, требуется разработка алгоритмов их выявления и прогнозирования [10].

Цель работы — провести анализ послеоперационных смещений оптической части ИОЛ относительно плоскости гаптических элементов с помощью ультразвуковой биомикроскопии (УБМ).

Материал и методы

Исследование проведено на кафедре офтальмологии им. В.В. Волкова ВМедА им. С.М. Кирова в период с 2016 по 2021 г. Проанализированы данные дооперационной биометрии и течение послеоперационного периода у 231 пациента (277 глаз), среди которых 43,25% составили мужчины. Возраст наблюдаемых варьировал от 45 до 90 лет (средний возраст — $72,39 \pm 7,77$ года). На дооперационном этапе всем пациентам проводилась оптическая биомет-

рия с использованием приборов IOLMaster500 (Carl Zeiss Meditec, Германия), Lenstar LS900 (Haag-Streit, Швейцария), исследование передней камеры и силы роговицы (Pentacam; Oculus, Германия), а также УБМ (Accutome UBM Plus; Accutome, США). При осмотре отмечалось наличие глаукомного анамнеза, псевдоэксфолиаций при биомикроскопии, факт травмы головы или глаза в течение жизни, а также признаки слабости связочного аппарата, выявленные в ходе вмешательства. Всем пациентам проведена фактоэмульсификация через тоннельный самогерметизирующий разрез длиной 2,4 мм, используя аппарат INFINITY или CENTURION (Alcon, США) с внутрикапсулярной имплантацией ИОЛ платформы AcrySof. Из исследования исключены пациенты с осложнениями в пери- и послеоперационном периоде. В ходе исследования контроль положения линзы проводился трижды: через 1, 3 и 6 мес после операции. Для этого использовали ранее перечисленные методы биометрии, а также оптическую когерентную томографию переднего отрезка глаза Topcon 3D OCT (Topcon, Япония). Рефракционный результат оценивали по данным авторефрактометрии Nidek RKT-7700 (Nidek, Япония) и визометрии с использованием проектора знаков Nidek CP-690 (Nidek, Япония) и набора пробных стекол.

Средние анатомические параметры глаз, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Также в ходе анализа учтены многие другие параметры, такие как диаметр капсулорексиса, величина угла передней камеры факического глаза, диаметр цилиарной борозды и протяженность цилиарной связки в меридиане 3; 6; 9 и 12 часов условного циферблата, произведен расчет объема нативного хрусталика по данным УБМ.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США), коэффициент значимости выбран равным 0,05.

Результаты и обсуждение

Анализ положения ИОЛ проводился по УБМ-снимкам. Платформа AcrySof характеризуется отсутствием ангуляции гаптических элементов и двояковыпуклой формой оптической части, где основная

Таблица 1. Биометрические параметры глаз выборки

Table 1. Biometric data of the eyes included in the study

Измеряемый параметр	Измеряющий прибор			
	IOLMaster 500	Lenstar LS 900	Pentacam HR	Accutome UBM Plus
Сила имплантированной ИОЛ, дптр		20,88±4,53 (8,0—35,0)		
Аксимальная длина, мм	23,93±1,81 (20,03—29,63)	23,93±1,82 (20,02—29,72)	—	—
Средняя сила роговицы, дптр	43,95±1,63 (39,45—49,20)	43,96±1,66 (38,34—49,18)	43,75±1,74 (34,08—48,55)	—
Глубина передней камеры, мм	3,18±0,45 (2,05—4,98)	3,16±0,42 (1,84—4,83)	3,18±0,48 (1,72—5,50)	3,05±0,44 (1,61—4,15)
Толщина нативного хрусталика, мм	—	4,72±0,40 (3,27—5,38)	—	4,51±0,43 (3,05—5,86)
Диаметр роговичного сегмента, мм	12,03±0,41 (10,90—13,10)	11,98±0,47 (9,99—13,40)	—	11,52±0,63* (9,65—13,13)

Примечание. Данные представлены в формате: среднее значение ± стандартное отклонение (здесь и в табл. 2, 3), в скобках — минимальное и максимальное значения. * — расстояние между углами передней камеры по внутреннему диаметру.

преломляющая нагрузка приходится на ее переднюю поверхность. Смещение центральной части линзы относительно плоскости фиксирующих элементов в сторону сетчатки можно определить по нахождению контура передней поверхности линзы дистальнее контура гаптических элементов (рисунок, б). В обратной ситуации, когда линза прогибается вперед в сторону роговицы, контур задней поверхности ИОЛ перестает пересекать плоскость гаптических элементов (см. рисунок, а).

При сравнении числа смещений на 1; 3 и 6-й месяц наблюдения выявлено, что оно значимо увеличивается в период с 1-го по 3-й месяц — с 35,47 до 41,52%, а доля правильно расположенных линз снижается с 64,53 до 58,48% (χ^2 -тест; $p=0,00$), далее их положение не меняется. Сходные данные получены нами ранее в отношении стабилизации глубины передней камеры к 3-му месяцу послеоперационного периода [9]. В соответствии с этим для анализа структуры и причин смещений ИОЛ относительно плоскости гаптических элементов выбран 3-й месяц наблюдения.

При рассмотрении данных УБМ смещение ИОЛ вперед относительно плоскости гаптических элементов достоверно определялось в 24,85% случаев, назад — в 16,67%, и лишь чуть более половины случаев смещений оптической части не имели (58,48%). Поскольку используемые для анализа параметры существенно отклоняются от нормального распределения, при сравнении биометрических величин использовался дисперсионный анализ с дальнейшим применением критерия Тьюки для выборок с разным объемом для анализа глаз с разнонаправленным смещением оптической части ИОЛ. В результате вычислений выявлено наличие значимых различий в группах по величинам переднезадней оси (ПЗО; $p=0,000$), силы имплантированной ИОЛ ($p=0,000$), диаметра нативного хрусталика ($p=0,030$) и цилиарной борозды ($p=0,000$).

Характерными особенностями глаз со смещением ИОЛ в сторону роговицы были меньший диаметр нативного хрусталика до операции и меньший диаметр цилиарной борозды. В глазах, где наблюдалось



Смещение оптической части ИОЛ в сторону роговицы (а) и в сторону сетчатки (б) относительно плоскости гаптических элементов (отмечена красным пунктиром).

Shift of the optic part of the IOL towards the cornea (a) and the retina (b) relative to the haptic plane (indicated by the red dotted line).

Таблица 2. Биометрические параметры глаз со смещениями оптической части ИОЛ относительно плоскости гаптических элементов и без по данным УБМ

Table 2. Biometric data of eyes with IOL shift relative to the haptic plane and those with no IOL displacement according to UBM

Измеряемый параметр	Без смещения	Смещение вперед	Смещение назад	Уровень значимости
Аксимальная длина, мм	23,83±1,62	23,48±1,59	24,89±1,51	$p=0,299$ $p^{1,2}=0,007$ $p^{1,3}=0,000$ $p^{2,3}$
Сила имплантированной ИОЛ, дптр	21,00±4,03	22,23±4,47	18,39±3,39	$p=0,093$ $p^{1,2}=0,008$ $p^{1,3}=0,000$ $p^{2,3}$
Глубина передней камеры факического глаза, мм	3,17±0,39	3,13±0,38	3,17±0,99	$p=0,862$
Средняя сила роговицы, дптр	44,00±1,70	43,84±1,65	44,04±1,64	$p=0,710$
Диаметр роговичного сегмента, мм	11,96±0,52	11,97±0,52	11,95±0,37	$p=0,615$
Диаметр нативного хрусталика, мм	9,35±0,57	9,11±0,77	9,54±0,72	$p=0,365$ $p^{1,2}=0,382$ $p^{1,3}=0,039$ $p^{2,3}$
Диаметр цилиарной борозды, мм	10,82±0,72	10,69±0,75	11,30±0,59	$p=0,560$ $p^{1,2}=0,003$ $p^{1,3}=0,000$ $p^{2,3}$
Глубина передней камеры псевдофакического глаза, мм	4,59±0,31	4,47±0,31	4,82±0,27	$p=0,108$ $p^{1,2}=0,001$ $p^{1,3}=0,001$ $p^{2,3}$
Расстояние от плоскости зрачка до ИОЛ, мкм	587,23±183,25	498,34±197,73	752,63±171,68	$p=0,023$ $p^{1,2}=0,000$ $p^{1,3}=0,000$ $p^{2,3}$
Диаметр капсульного мешка псевдофакического глаза, мм	10,63±0,61	10,55±0,76	10,87±0,65	$p=0,759$ $p^{1,2}=0,150$ $p^{1,3}=0,035$ $p^{2,3}$

смещение ИОЛ в сторону сетчатки, имелись большие значения ПЗО, больший диаметр нативного хрусталика и цилиарной борозды при имплантации ИОЛ достоверно меньшей диоптрийности. По глубине передней камеры факического глаза ($p=0,862$), толщине нативного хрусталика ($p=0,229$), силе роговицы ($p=0,710$) и диаметру роговичного сегмента ($p=0,615$) до операции дисперсионный анализ различий не показал. В послеоперационном периоде случаи смещений оптической части ИОЛ вперед отличались от смещений назад значимо меньшей глубиной передней камеры ($p=0,001$), меньшим расстоянием между плоскостью радужки и передней поверхностью ИОЛ ($p=0,000$), а также по диаметру капсульного мешка ($p=0,035$; табл. 2).

Вследствие достоверных изменений положения ИОЛ в задней камере можно предположить соответствующие смещения рефракции относительно расчетной. На 3-й месяц послеоперационного периода проведено сравнение сферозэквивалента полученной объективной и субъективной рефракции с рассчитанными по стандартным формулам значениями (табл. 3). При анализе случаев смещения оптической части ИОЛ вперед относительно плоскости гаптических элементов полученный сферозэквивалент субъективной рефракции соответствовал расчетному, а объективной отличался лишь для формул Holladay I ($p=0,010$) и SRK/T ($p=0,012$). При подтвержденном смещении оптической части линзы назад имелись

достоверные различия как субъективной, так и объективной рефракции относительно расчетных показателей по всем формулам (для Hoffer Q, Holladay I и Haigis уровень значимости для объективной и субъективной рефракции составил 0,000, для SRK/T в случае субъективной рефракции он равен 0,028, а объективной — 0,021). Дисперсионный анализ при сравнении разниц полученной и расчетной рефракций для каждой формулы отдельно выявил значимые различия в группах смещений как по субъективным, так и по объективным показателям. Далее при сравнении групп смещений с помощью критерия Тьюки для всех формул расчета выявлен значимый гиперметропический сдвиг рефракции по данным визометрии и авторефрактометрии, если оптическая часть ИОЛ была отклонена в сторону сетчатки.

Для выявления возможных предикторов смещений проведен дискриминантный анализ, в котором использованы как биометрические параметры глаза, по данным разных приборов, так и показатели остроты зрения, биомикроскопические особенности, наличие или отсутствие слабости связочного аппарата, выявленные в ходе вмешательства, пол и возраст пациента. Однако создать единую качественную модель, прогнозирующую положение ИОЛ относительно плоскости гаптических элементов, не удалось. В связи с этим произведена попытка выделить факторы, сопутствующие одному направлению смещения оптической части относительно плоскости гаптических элементов,

Таблица 3. Разница полученной и ожидаемой рефракции

Table 3. Differences in postoperative and target refractions

Положение ИОЛ	По данным визометрии, дптр				По данным авторефрактометрии, дптр			
	Hoffer Q	Holladay I	Haigis	SRK/T	Hoffer Q	Holladay I	Haigis	SRK/T
Без смещения	0,17±0,49	0,17±0,49	0,17±0,47	0,12±0,53	0,21±0,44	0,21±0,46	0,21±0,43	0,16±0,51
Смещение вперед	0,07±0,53	0,11±0,55	0,07±0,54	0,14±0,64	0,11±0,49	0,15±0,51	0,10±0,51	0,17±0,61
Смещение назад	0,36±0,46	0,28±0,48	0,32±0,43	0,16±0,52	0,37±0,43	0,29±0,47	0,33±0,42	0,17±0,52

Таблица 4. Параметры дискриминантной функции для прогнозирования вероятности смещения оптической части ИОЛ назад

Table 4. Discriminant function variables for prognosis of the probability of backward IOL shift

Переменные, используемые при вычислении дискриминантной функции	Смещения нет	Смещение назад
Свободный член	-787,918	-820,581
Ширина цилиарной борозды (Accutome UBM Plus)	20,284	25,867
Расстояние от эпителия роговицы до центра нативного хрусталика (Lenstar LS900)	-13,698	-15,828
Острота зрения с коррекцией	9,332	6,402
Сила роговицы в крутом меридиане (Pentacam)	25,516	23,891
ПЗО (Lenstar LS900)	14,557	14,925
Радужно-роговичный угол (Pentacam)	-0,037	-0,009
ПЭС	0,107	0,156

Таблица 5. Параметры дискриминантной функции для прогнозирования вероятности смещения оптической части ИОЛ вперед

Table 5. Discriminant function variables for prognosis of the probability of forward IOL shift

Переменные, используемые при вычислении дискриминантной функции	Смещения нет	Смещение вперед
Свободный член	-175,941	-182,289
Глубина передней камеры (IOLMaster 500)	16,989	19,378
Сила имплантированной ИОЛ	4,514	4,673
Острота зрения с коррекцией	-1,270	-3,159
Расстояние от эпителия роговицы до центра нативного хрусталика (Lenstar LS900)	37,003	36,125

которые давали бы возможность выделить их среди случаев правильного положения ИОЛ.

Основными значимыми предикторами смещения оптической части ИОЛ назад оказалась ширина цилиарной борозды ($F=16,59$; $p=0,00$), измеренная при УБМ, и расстояние от эпителия роговицы до центра нативного хрусталика по данным Lenstar LS900 ($F=14,73$; $p=0,00$). Меньшее влияние на качество модели оказывали такие параметры, как аксиальная длина глаза, полученная при низкокогерентной рефлектометрии ($F=4,36$; $p=0,04$), сила роговицы в крутом меридиане на общей карте Pentacam ($F=7,69$; $p=0,01$), а также острота зрения с коррекцией до операции ($F=5,10$; $p=0,03$). Вне модели с пороговыми уровнями значимости оказались величина радужно-роговичного угла при шеймпфлюг-сканировании ($F=14,73$; $p=0,00$) и факт наличия псевдоэкзофолий, выявленных при биомикроскопии ($F=14,73$; $p=0,00$). Коэффициенты и значение свободного члена функции классификации приведены в табл. 4. Качество полученной модели оказалось достаточно высоким и составило 80,71%.

Ситуация со смещением оптической части ИОЛ в сторону роговицы прогнозировалась значительно

хуже. Только три параметра достоверно влияли на результат дискриминантной функции: глубина передней камеры по результатам измерения IOLMaster 500 ($F=5,56$; $p=0,02$), сила имплантированной линзы ($F=8,36$; $p=0,00$) и острота зрения с коррекцией до операции ($F=7,08$; $p=0,00$). Расстояние от эпителия до центра нативного хрусталика оказывало меньшее влияние, однако было значимым ($F=6,19$; $p=0,00$). Качество полученной модели было средним и составило 71,33%. Коэффициенты и значение свободного члена функции классификации приведены в табл. 5.

Вероятнее всего, вследствие большей толщины оптической части ИОЛ, более подверженной проксимальным смещениям, на ультразвуковых сканах с помощью разработанного нами способа достоверно выявляются только аксиальные сдвиги большой амплитуды. Меньшая толщина оптической части линз, чаще смешивающихся по направлению к сетчатке, делает диагностику данного типа дислокаций легко подтверждаемой с помощью УБМ. Вследствие этого модель, предсказывающая возможность именно этих изменений положения оптической части линзы, является более точной и детальной.

Заключение

Одной из причин погрешности современных формул расчета может быть изменение положения ИОЛ в послеоперационном периоде, в том числе смещение ее оптической части относительно плоскости гаптических элементов. Визуализация смещения ИОЛ относительно плоскости, запланированной производителем и учтенной в расчете в виде констант, является важным диагностическим приемом в поиске возможных причин отклонения послеоперационной рефракции от вычисленной в формулах. Тщательный анализ множественных данных биометрии факичного глаза с учетом дополнительных параметров, выявляемых при офтальмологическом осмотре, играет важную роль в установлении вероятности смещений. Использование математи-

ческих моделей прогнозирования вероятности смещения линзы в сторону сетчатки позволит избежать нежелательного гиперметропического сдвига послеоперационной рефракции. Включение новых методов подтверждения проксимальных смещений ИОЛ может позволить сделать модель для их прогнозирования более точной.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.Д., А.К.

Сбор и обработка материала: Е.Д.

Статистическая обработка: Е.Д., Н.В.

Написание текста: Е.Д.

Редактирование: Е.Д., Н.В.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wang X, Dong J, Wang X, Wu Q. IOL tilt and decentration estimation from 3 dimensional reconstruction of OCT image. *PLoS One*. 2013;8(3):1-10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059109>
2. Аветисов С.Э., Амбарцумян А.Р., Аветисов К.С. Диагностические возможности ультразвуковой биомикроскопии в факосхирургии. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(5):32-41.
3. Avetisov SE, Ambartsumyan AR, Avetisov KS. Diagnostic capabilities of ultrasound biomicroscopy in phaco surgery. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2013;129(5):32-41. (In Russ.).
4. Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Дзилихов А.А. Алгоритм прогнозирования аксиального смещения оптической части интраокулярной линзы после факосмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):38-43.
5. Kulikov AN, Danilenko EV, Dzilikhov AA. Results of IOL axial displacement prediction algorithm application after phacoemulsification. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2020;136(2):38-43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013602138>
6. Куликов А.Н., Даниленко Е.В., Дзилихов А.А. Анализ динамики аксиальных смещений интраокулярной линзы и связанных с ними изменений рефракции после факосмульсификации у пациентов с короткой длиной глаза при наличии или отсутствии псевдоэкзофолии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;5(5):65-69.
7. Kulikov AN, Danilenko EV, Dzilikhov AA. Analysis of the axial IOL displacement dynamics and associated refraction shift after phacoemulsification in patients with short eye length depending on pseudoexfoliation. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2019;5(5):65-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-5-65-69>
8. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А., Кондратов В.С. Анализ динамики положения интраокулярной линзы после факосмульсификации по данным низкокогерентной рефлектометрии, ультразвуковой биомикроскопии и оптической когерентной томографии. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;4(4):123-128.
9. Kulikov AN, Danilenko EV, Dzilikhov AA, Kondratov VS. Analysis of intraocular lens position dynamic after phacoemulsification according to low coherence reflectometry, ultrasound biomicroscopy and optical coherence tomography methods. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2018;4(4):123-128. (In Russ.).
10. Darcy K, Gunn D, Tavassoli S, Sparrow J, Kane JX. Assessment of the accuracy of new and updated intraocular lens power calculation formulas in 10 930 eyes from the UK National Health Service. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46:2-7. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.08.014>
11. 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>
12. Reitblat O, Gali HE, Chou L, Bahar I, Weinreb RN, Afshari NA, Sella R. Intraocular lens power calculation in the elderly population using the Kane formula in comparison with existing methods. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46:1501-1507. <https://doi.org/10.1097/j.jcrs.0000000000000308>
13. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А. Аксиальные смещения интраокулярных линз: диагностика и прогноз на изменение послеоперационной рефракции. *Точка зрения. Восток - запад*. 2018;1(1):25-31.
14. Kulikov AN, Danilenko EV, Dzilikhov AA. Axial intraocular lens displacements: diagnostics and prediction of postoperative refraction shift. *Tochka zreniya. Vostok-Zapad*. 2018;1(1):25-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-1-25-30>
15. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Дзилихов А.А. Исследование положения интраокулярной линзы с помощью оптической когерентной томографии и связанных с ним изменений рефракции после факосмульсификации. *Офтальмохирургия*. 2018;2(2):10-15.
16. Kulikov AN, Kokareva EV, Dzilikhov AA. Intraocular lens position investigation with optical coherence tomography and induced refraction shift analysis after phacoemulsification. *Oftalmokhirurgiya*. 2018;2(2):10-15. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-2-10-15>

Поступила 06.10.2021

Received 06.10.2021

Принята к печати 18.12.2021

Accepted 18.12.2021

Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике изменений капиллярного кровотока макулы при хронической ишемической ретинопатии

© В.В. ТУЗЛАЕВ¹, О.В. КОЛЕНКО^{1,2}, В.В. ЕГОРОВ^{1,2}, И.З. КРАВЧЕНКО¹, Г.П. СМОЛЯКОВА^{1,2}, А.В. ЯРОВАЯ³, Д.В. БРЕЕВ³

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

²КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Минздрава Хабаровского края, Хабаровск, Россия;

³ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Хабаровск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить показатели капиллярного кровотока макулы и субфовеолярную толщину хориоидеи (СТХ) с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии у пациентов с ретинальными проявлениями глазного ишемического синдрома (РПГИС), ассоциированными с атеросклеротическим стенозом внутренней сонной артерии.

Материал и методы. В исследование включено 34 пациента (68 глаз): 21 мужчина и 13 женщин с РПГИС на одном глазу. Пациенты в зависимости от степени атеросклеротического стеноза внутренней сонной артерии и картины глазного дна были разделены на две группы. Для получения объективной информации проанализирована степень снижения основных показателей, характеризующих гемомикроциркуляцию макулы и СТХ, в зависимости от тяжести РПГИС.

Результаты и обсуждение. Анализ результатов показал зависимость между степенью тяжести РПГИС и дефицитом макулярного микрокровотока. Легкая степень тяжести РПГИС характеризовалась уменьшением показателей плотности поверхностного сосудистого сплетения и плотности глубокого сосудистого сплетения на 13,5 и 10,5% соответственно по сравнению с контролем, средняя степень — на 19,7 и 14,6%, тяжелая степень — на 35,9 и 28% соответственно. С утяжелением стадии РПГИС увеличивалась площадь фовеолярной аваскулярной зоны: при легкой степени — на 19%, при средней степени — на 38,6%, при тяжелой степени — на 51%. Пропорционально тяжести РПГИС уменьшалась СТХ: при легкой степени — на 8%, при средней — на 22%, при тяжелой — на 29,8% в сравнении с контролем.

Выводы. Проведенные исследования свидетельствуют, что при РПГИС патологические изменения распространяются на всю капиллярную сеть макулы и СТХ. При утяжелении степени РПГИС пропорционально возрастают ишемические изменения во всех капиллярных слоях центральных отделов сетчатки по сравнению с группой контроля в 1,15 раза при легкой степени, в 1,24 раза при средней степени, в 1,5 раза при тяжелой степени.

Ключевые слова: хроническая ишемическая ретинопатия, ретинальные проявления глазного ишемического синдрома, микрокровооток макулы, оптическая когерентная томография-ангиография, внутренняя сонная артерия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тузлаев В.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1601-9294>

Коленко О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Егоров В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-9888-7353>

Кравченко И.З. — <https://orcid.org/0000-0003-4715-4130>

Смолякова Г.П. — <https://orcid.org/0000-0002-6943-5518>

Яровая А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8887-3145>

Бреев Д.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2894-5116>

Автор, ответственный за переписку: Тузлаев Владислав Валерьевич — e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тузлаев В.В., Коленко О.В., Егоров В.В., Кравченко И.З., Смолякова Г.П., Яровая А.В., Бреев Д.В. Оптическая когерентная томография-ангиография в диагностике изменений капиллярного кровотока макулы при хронической ишемической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):17–27. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902117>

Optical coherence tomography angiography in diagnosis of changes in macular capillary blood flow in chronic ischemic retinopathy

© V.V. TUZLAEV¹, O.V. KOLENKO^{1,2}, V.V. EGOROV^{1,2}, I.Z. KRAVCHENKO¹, G.P. SMOLYAKOVA^{1,2}, A.V. YAROVAYA³, D.V. BREEV³

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

²Postgraduate Institute for Public Health Workers, Khabarovsk, Russia;

³Federal Center for Cardiovascular Surgery, Khabarovsk, Russia

ABSTRACT

Purpose. Assessment of the indices of macular capillary blood flow and subfoveal choroidal thickness (SCT) using optical coherence tomography angiography in patients with retinal manifestations of ocular ischemic syndrome (RMOIS) associated with atherosclerotic internal carotid artery stenosis.

Material and methods. The study included 34 patients (68 eyes): 21 men, 13 women with RMOIS in one eye. All patients were divided into 2 groups depending on the severity of atherosclerotic internal carotid artery stenosis and ophthalmoscopic picture of the fundus. To obtain objective information we analyzed the degree of decrease in the main indices characterizing macular microcirculation and SCT depending on the severity of RMOIS.

Results and discussion. Analysis of the results showed relationship between the severity of RMOIS and the deficit in macular microcirculation. The macula of the patients with mild RMOIS was characterized by a decrease in the density of superficial vascular plexus (SVP) and the density of deep capillary plexus (DCP) by 13.5% and 10.5% compared to the controls, respectively; in moderate RMOIS — by 19.7% and 14.6%; in severe RMOIS — by 35.9% and 28%, respectively. With an increase in the severity of RMOIS, the area of the foveal avascular zone increased too: in mild degree RMOIS — by 19%, in moderate — by 38.6%, in severe — by 51%. In proportion to the severity of RMOIS, SCT was reduced: in mild degree RMOIS — by only 8%, in moderate — by 22%, and in severe — by 29.8% of the control.

Conclusion. The conducted research indicates that pathological changes in RMOIS extend to the entire capillary network of the macula and SCT. With increase in the degree of RMOIS, ischemic changes in all capillary layers of the central parts of the retina proportionally increase in comparison with the control group by 1.15 times in mild degree, by 1.24 times in moderate degree, and by 1.5 times in severe RMOIS.

Keywords: chronic ischemic retinopathy, retinal manifestations of ocular ischemic syndrome, macular microcirculation, optical coherence tomography angiography, internal carotid artery.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Tuzlaev V.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1601-9294>

Kolenko O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7501-5571>

Egorov V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-9888-7353>

Kravchenko I.Z. — <https://orcid.org/0000-0003-4715-4130>

Smoliakova G.P. — <https://orcid.org/0000-0002-6943-5518>

Yarovaya A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8887-3145>

Breev D.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2894-5116>

Corresponding author: Tuzlaev V.V. — e-mail: naukakhvmtk@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Tuzlaev VV, Kolenko OV, Egorov VV, Kravchenko IZ, Smoliakova GP, Yarovaya AV, Breev DV. Optical coherence tomography angiography in diagnosis of changes in macular capillary blood flow in chronic ischemic retinopathy. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):17–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902117>

Окклюзирующие поражения каротидных артерий являются одной из основных причин сочетанной ишемии головного мозга и глаз вследствие анатомо-функционального единства их кровообращения. Совокупность глазных ишемических симптомов, связанная с окклюзионными заболеваниями сонных артерий, приводящих к гипоперфузии глаза, объединена термином «глазной ишемический синдром» (ГИС) [1–3]. По данным литературы, в 70% случаев развитие ГИС вызывает атеросклеротический стеноз внутренней сонной артерии (ВСА) [4, 5].

В зарубежной и отечественной офтальмологической литературе при ГИС выделяют: изолированное поражение переднего или заднего сегмента глаза, а также генерализованные окулопатии; два типа его течения — острый и первично-хронический, каждый из которых представлен различными клиническими формами [5–8].

В числе клинических форм ишемического поражения глаз при окклюзирующих заболеваниях сонных артерий ретинальные проявления ГИС (РПГИС) были впервые описаны в 1963 г. Т.Р. Kearns и R.W. Hollenhorst, которые назвали их ретинопатией венозного стаза [9]. Позже Т.Р. Kearns привел

терминологию в соответствие с патогенезом глазных осложнений при окклюзирующих поражениях ВСА и предложил заменить термин «ретинопатия венозного стаза» термином «хроническая ишемическая ретинопатия» [10, 11].

В структуре первично-хронического ГИС особое место отводят поражению сетчатки, которое в отечественной литературе выступает под термином «хроническая ишемическая ретинопатия» [5, 8, 12], а в зарубежных публикациях имеет название «ретинальные проявления глазного ишемического синдрома» [7, 13].

Частота РПГИС, клиническими проявлениями которых являются расширенные и полнокровные вены сетчатки, микроаневризмы, телеангиэктазии, интравитреальные геморрагии, вазопролиферация, составляет 8–11%. Однако перечисленные офтальмоскопические изменения не являются строго специфичными для РПГИС и могут наблюдаться при диабетической или гипертонической ретинопатии, окклюзии центральной вены сетчатки, поэтому требуют, в отличие от перечисленных ретинопатий, тщательной дифференциальной диагностики. Для РПГИС характерны отсутствие твердых экссудатов, отека диска зрительного нерва, локализация

микроаневризм на средней периферии глазного дна, уменьшение перфузии артерий сетчатки, при проведении флюоресцентной ангиографии — неравномерное хориокапиллярное наполнение сосудов и отсроченное начало артериальной фазы. Для повышения качества дифференциальной диагностики в подобных клинических ситуациях и выявления первопричины ретинопатии традиционно используют неинвазивные методы инструментальных исследований кровотока в сосудах головы и глаз: ультразвуковую доплерографию и спиральную компьютерную томографию. Данные методы имеют решающее значение для диагностики степени стеноза сонной артерии, но не дают объективной оценки о состоянии внутриглазного капиллярного кровотока. В связи с этим при обследовании таких пациентов возникает необходимость привлечения врачей другого профиля: терапевтов, неврологов, нейрохирургов, ангиохирургов [1, 7, 13].

Для РПГИС характерен неблагоприятный зрительный прогноз в связи с неуклонным прогрессированием ишемических изменений и возникновением макулярного отека — в 17%, вазопрлиферации — в 3—35%, неоваскулярной глаукомы — в 35—87% случаев [2, 12—14].

Как правило, особенности течения и исходы РПГИС в значительной степени зависят не только от степени стеноза ВСА, но и от индивидуальных особенностей коллатерального кровотока между системами наружной и внутренней сонной артерии, а также правой и левой ВСА [10].

Прогрессирующее течение РПГИС, высокий риск необратимой потери зрения, обусловленные, прежде всего, трудностями ее ранней диагностики с помощью существующих стандартных методов исследования гемодинамики глаз и несвоевременным лечением, определяют медико-социальную значимость данной проблемы [6, 7, 15].

Вместе с тем раннее выявление начальных признаков микроциркуляторных нарушений глазного дна при РПГИС и своевременное дообследование пациента у профильных специалистов — невролога, ангиохирурга, терапевта — позволяет правильно выбрать тактику лечения, при которой существенно возрастает возможность избежать полной потери зрения [1, 3].

В современных условиях новые перспективы для объективной оценки ранних изменений капиллярного кровотока в системе ретинальной и хориоидальной гемомикроциркуляции открывает метод оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А). При ишемических заболеваниях глазного дна метод позволяет комплексно оценивать площадь фовеолярной аваскулярной зоны (ФАЗ, мм²), плотность поверхностного сосудистого сплетения (ППСС, %), плотность глубокого сосудистого сплетения (ПГСС, %), а также субфовеолярную толщину хориоидеи (СТХ, мкм). Оценка данных показателей микроциркуляции, несомненно, имеет большое зна-

чение для своевременной диагностики РПГИС [16]. Однако анализ этих изменений до настоящего времени в офтальмологической литературе не представлен.

Центральная артерия сетчатки (ЦАС) участвует в кровоснабжении внутренних слоев сетчатки, образуя обильную капиллярную сеть вокруг ФАЗ, размеры которой очень вариабельны. ППСС и ПГСС напрямую зависят от гемодинамики ЦАС. Толщина хориоидеи отражает состояние хориоидальной гемодинамики в задних коротких цилиарных артериях. В свою очередь плотность сосудов в поверхностном и глубоком сосудистом сплетении отражает состояние ретинальной гемодинамики.

Цель работы — изучить показатели капиллярного кровотока макулы и СТХ методом ОКТ-А у пациентов с РПГИС, ассоциированными с атеросклеротическим стенозом ВСА.

Материал и методы

В исследование включено 34 пациента (68 глаз) — 21 мужчина и 13 женщин — с офтальмоскопическими проявлениями РПГИС на одном глазу. Возраст пациентов варьировал от 61 года до 78 лет (в среднем $68 \pm 6,4$ года). Пациенты были обследованы в Хабаровском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России и ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Хабаровск).

В анамнезе у пациентов с РПГИС был эпизод кратковременной слепоты (amaurosis fugax), жалобы на заглазничные боли, нарушение ориентации в пространстве.

Причиной РПГИС у 27 пациентов был односторонний атеросклеротический симптомный стеноз ВСА (>50%). У семи пациентов был диагностирован двусторонний атеросклеротический стеноз ВСА различной степени выраженности: >50% на одной стороне, 31—45% на противоположной стороне. Диагноз атеросклеротического стеноза ВСА был поставлен ангиохирургом по результатам обследования пациентов методами спиральной компьютерной томографии с рентгеноконтрастным усилением и ультразвуковой доплерографии (General Electric, США). По данным литературы и международной классификации NASCET (1991), стеноз ВСА >50% при наличии клинической симптоматики расценивают как гемодинамически значимый [2, 6, 13].

По заключению невролога, во всех случаях у пациентов, включенных в исследование, имелась хроническая недостаточность мозгового кровообращения, которая соответствовала II и III степеням тяжести и проявлялась нарушениями памяти, эмоциональной лабильностью, инертностью интеллектуальной деятельности, снижением социальной адапта-

ции и психастеническим синдромом. У семи человек имелась хроническая ишемическая болезнь сердца.

На основании анализа липидограмм, включавшего в себя определение в крови холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, расчета коэффициента атерогенности и общего соматического обследования терапевтом и кардиологом у всех пациентов было констатировано наличие атеросклероза, артериальной гипертензии с уровнем среднего артериального давления, превышающим 140/90 мм рт.ст.

Все пациенты были разделены на две группы.

В 1-ю группу включены 27 пациентов (54 глаза) с наличием одностороннего атеросклеротического симптомного стеноза ВСА >50%, все пациенты были разделены на подгруппы: 1А — пациенты, у которых глаза с наличием РПГИС на стороне гемодинамически значимого поражения ВСА ($n=27$) и 1Б — пациенты, глаза которых без офтальмоскопических признаков РПГИС на стороне отсутствия стеноза ВСА ($n=27$).

Во 2-ю группу было включено семь пациентов (14 глаз) с двусторонним стенозом ВСА. Глаза этих пациентов были подразделены на две подгруппы: 2А — глаза с клиническими признаками РПГИС на стороне симптомного атеросклеротического поражения ВСА ($n=7$) и 2Б — глаза без офтальмоскопических признаков РПГИС со стенозом ВСА ($n=7$).

Для офтальмологического обследования пациентов обеих групп были использованы стандартные методы: визометрия, тонометрия, биомикроскопия, гониоскопия, офтальмоскопия глазного дна бесконтактной линзой 90 дптр.

С целью реализации поставленной цели применяли специальное офтальмологическое обследование, которое включало оценку изменений микрокровотока макулы методом ОКТ-А с помощью прибора RtVue xR Avanti (Optovue, Inc., США) в режиме HD Angio Retina (6.0). Изучали следующие количественные параметры капиллярного кровотока в макуле: площадь ФАЗ (мм²), ППСС (%), ПГСС (%), а также СТХ (мкм).

Критерии исключения из групп наблюдения: наличие у пациентов диабетической ретинопатии, возрастной макулярной дегенерации, пролифератив-

ной ретинопатии, тромбоза центральной вены сетчатки и ее ветвей.

Группу контроля составили 10 человек без атеросклеротического стеноза ВСА и патологических изменений картины глазного дна. По полу и возрасту они были сопоставимы с пациентами 1-й и 2-й клинических групп наблюдения, но в отличие от них были соматически здоровыми.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли по программе Microsoft Excel и IBM SPSS Statistics 20 с помощью однофакторного дисперсионного анализа, с последующими апостериорными тестами Тамхейна T2, статистически значимыми считали показатели при значениях $p<0,05$.

Результаты

Максимально корригируемая острота зрения у пациентов с РПГИС варьировала от 0,2 до 0,7 (в среднем $0,4\pm0,2$); на парном глазу без РПГИС она соответствовала 0,7–0,9 (в среднем $0,8\pm0,05$).

Картина глазного дна у восьми пациентов с РПГИС характеризовалась только резко расширенными цианотичными венулами, что соответствует 1-й (легкой) степени поражения по классификации Л.А. Кашельсона и соавторов 1990 г. [8]. У 11 пациентов помимо дилатации венул были отмечены микроаневризмы, телеангиэктазии, геморрагии и отек сетчатки в одном-двух секторах глазного дна — 2-я (средняя) степени тяжести поражения. У 15 пациентов вышеописанные изменения были диагностированы в трех либо четырех квадрантах глазного дна, что соответствовало 3-й (тяжелой) степени поражения.

В табл. 1 представлены отдельные показатели микроциркуляции в макуле и СТХ обоих глаз пациентов 1-й и 2-й клинических групп в сравнении с контролем, полученные методом ОКТ-А.

Из данных, представленных в табл. 1, видно, что показатели микрокровотока макулы (ППСС, ПГСС, ФАЗ) и СТХ у пациентов обеих групп на глазах с РПГИС, ассоциированными с атеросклеротическим стенозом ВСА (>50%), были значимо снижены по сравнению с контролем ($p<0,05$). Аналогичную

Таблица 1. Показатели капиллярного кровотока макулы и СТХ у пациентов с атеросклеротическим стенозом ВСА с/без РПГИС, $M\pm\sigma$
Table 1. Indices of macular capillary blood flow and SCT in patients with atherosclerotic internal carotid artery stenosis with and without RMOIS, $M\pm\sigma$

Показатель	Атеросклеротический стеноз ВСА				Группа контроля
	односторонний (1-я группа)		двусторонний (2-я группа)		
	офтальмоскопическая картина глазного дна				
	с РПГИС (1А), n=27	без РПГИС (1Б), n=27	с РПГИС (2А), n=7	без РПГИС (2Б), n=7	без патологии, n=10
ППСС, %	38,3±2,2 ^{2,3}	45,61±1,4 ^{1,3}	39,9±0,9 ^{2,3}	46,21±1,92 ^{1,3}	50,1±1,3
ПГСС, %	39,9±3,6 ¹	41,12±2,5 ¹	38,1±3,2 ^{1,3}	42,54±1,5 ^{1,3}	48,5±1,7
ФАЗ, мм ²	0,259±0,038 ^{2,3}	0,206±0,023 ¹	0,277±0,021 ^{2,3}	0,234±0,015 ¹	0,194±0,054
СТХ, мкм	182±7,6 ^{2,3}	215±6,7 ^{1,3}	189±10,7 ^{2,3}	205±4,8 ^{1,3}	231±3,4

Примечания. n — количество глаз. ¹ — значимость различий глаз с РПГИС, ² — значимость различий глаз без РПГИС, ³ — значимость отличий от группы контроля ($p<0,05$).

Таблица 2. Показатели капиллярного кровотока макулы и СТХ у пациентов в зависимости от степени тяжести РПГИС, $M \pm \sigma$ Table 2. Indices of macular capillary blood flow and SCT depending on the severity of RMOIS, $M \pm \sigma$

Показатель	Степень тяжести РПГИС			Группа контроля, $n=10$
	легкая, $n=8$	средняя, $n=11$	тяжелая, $n=15$	
ППСС, %	$43,3 \pm 0,5^{1,2,4}$	$40,2 \pm 2,0^{1,3,4}$	$32,0 \pm 1,7^{1,2,4}$	$50,1 \pm 2,3$
ПГСС, %	$43,4 \pm 1,05^{2,3,4}$	$41,4 \pm 1,3^{1,3,4}$	$34,9 \pm 2,0^{1,2,4}$	$48,5 \pm 1,7$
ФАЗ, мм^2	$0,231 \pm 0,02^{1,3,4}$	$0,269 \pm 0,034^{1,3,4}$	$0,293 \pm 0,016^{1,2,4}$	$0,194 \pm 0,05$
СТХ, мкм	$212 \pm 3,2^{2,3,4}$	$180 \pm 4,1^{1,3,4}$	$162 \pm 3,5^{1,2,4}$	$231 \pm 3,4$

Примечание. ¹ — значимость различий с легкой степенью, ² — значимость различий со средней степенью, ³ — значимость различий с тяжелой степенью, ⁴ — значимость различий с группой контроля ($p < 0,05$).

тенденцию к уменьшению большинства показателей по сравнению с контролем, но меньшей степени выраженности диагностировали также на парных глазах у пациентов обеих групп при отсутствии офтальмоскопических признаков РПГИС ($p < 0,05$). В то же время обращал на себя внимание тот факт, что, несмотря на выявленную общую закономерность, характеризующуюся ухудшением показателей макулярного микрокровоотока в общей совокупности обследованных пациентов отмечался большой разброс индивидуальных показателей ОКТ-А, характеризующих гемомикроциркуляцию в макулярной сетчатке и СТХ.

Для получения более объективной информации по данному вопросу нами проанализирована зависимость между снижением основных показателей, характеризующих гемомикроциркуляцию макулы, и СТХ по сравнению с контролем в зависимости

от степени тяжести офтальмоскопических проявлений РПГИС.

В табл. 2 приведены результаты относительной плотности сосудистого сплетения (ППСС, ПГСС), площади ФАЗ и СТХ у пациентов с различной степенью тяжести РПГИС.

Анализ результатов, представленных в табл. 2, показал четкую зависимость между степенью тяжести РПГИС и дефицитом макулярного микрокровоотока. При этом легкая степень тяжести РПГИС характеризовались уменьшением показателей ППСС на 13,5% (рис. 1) и ПГСС на 10,5% (рис. 2) соответственно от показателей контроля. При средней степени РПГИС отмечено уменьшение ППСС на 19,7% (рис. 3) и ПГСС на 14,6% (рис. 4), при тяжелой степени — на 35,9% (рис. 5) и на 28% (рис. 6) от показателей контроля. С утяжелением стадии РПГИС относительно контроля увеличивалась площадь ФАЗ:

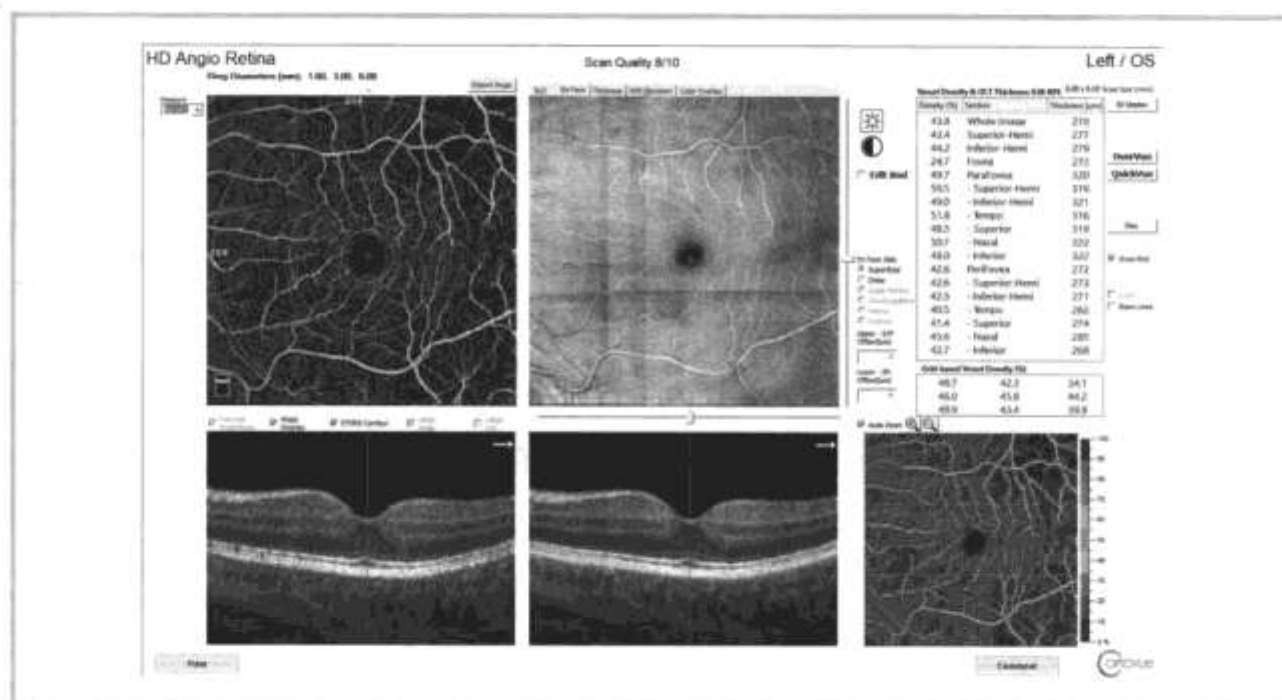


Рис. 1. Результаты ОКТ-А пациента В., 74 года.

Снижение ППСС, РПГИС легкой степени.

Fig. 1. OCTA images of patient V., 74 years old.

Decreased density of SVP, mild RMOIS.

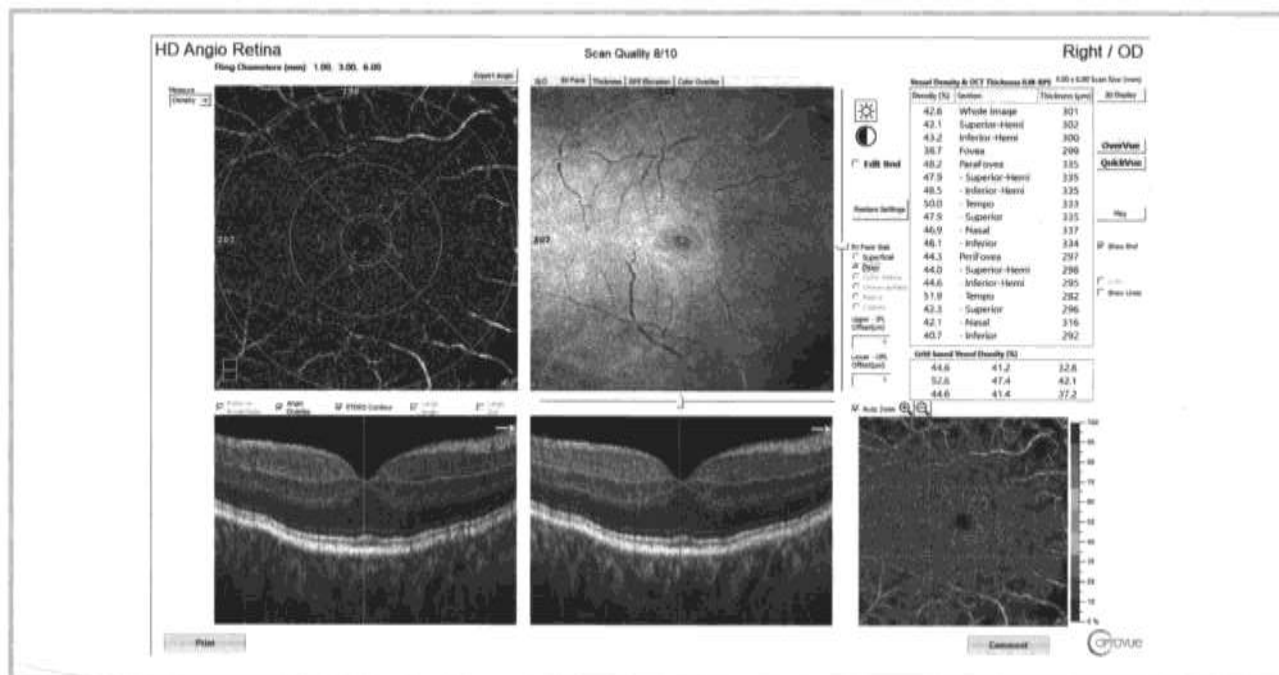


Рис. 2. Результаты ОКТ-А пациента Н., 66 лет.

Снижение ПГСС, РПГИС легкой степени.

Fig. 2. OCTA images of patient N., 66 years old.

Decreased density of DVP, mild RMOIS.

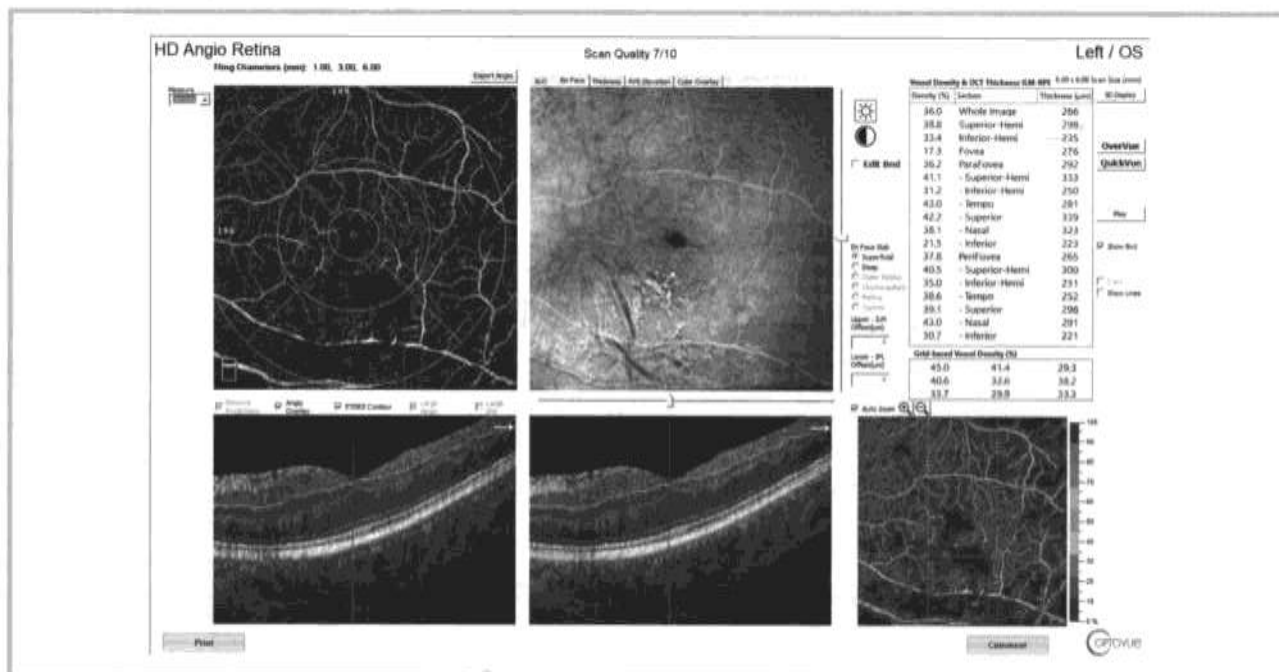


Рис. 3. Результаты ОКТ-А пациентки Д., 69 лет.

Показатели ППСС, РПГИС средней степени.

Fig. 3. OCTA images of patient D., 69 years old.

SVP density measurements, moderate RMOIS.

при легкой степени — на 19% (рис. 7), при средней степени — на 38,6% (рис. 8), при тяжелой степени — на 51% (рис. 9). Пропорционально тяжести РПГИС нарастали гипоперфузия и ишемия хорио-

идеи. Соответственно, если СТХ при легкой степени РПГИС по сравнению с контролем была уменьшена только на 8%, то при средней — на 22%, а при тяжелой — на 29,8%.

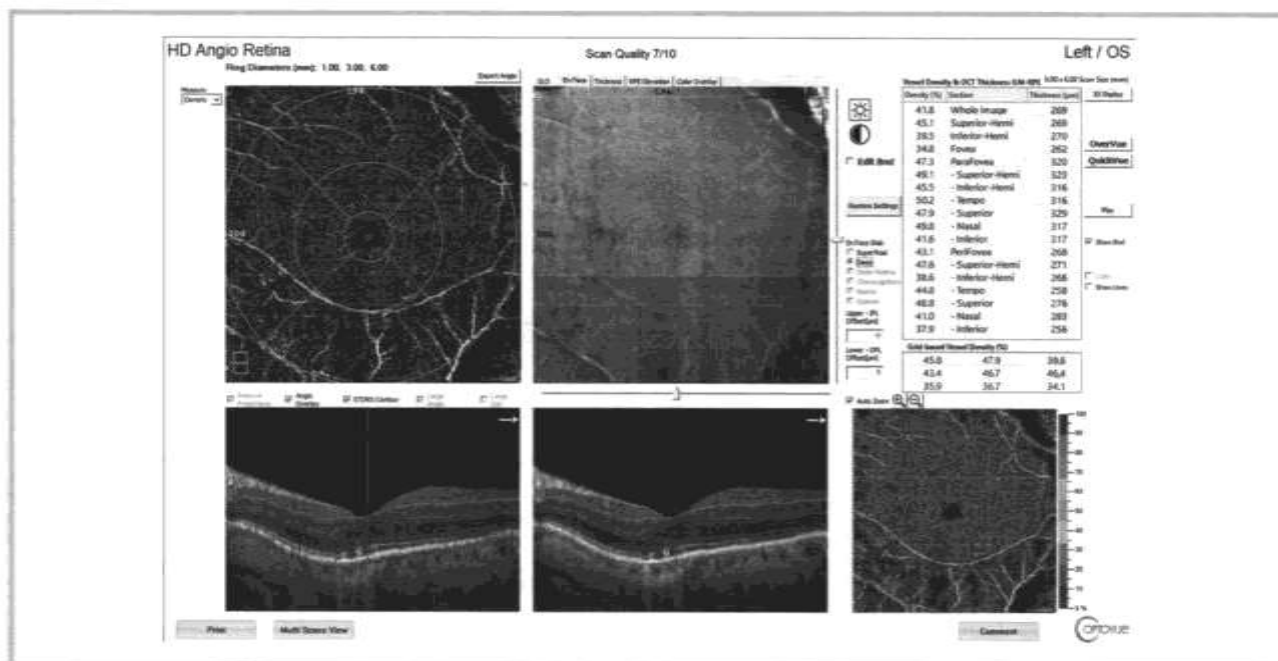


Рис. 4. Результаты ОКТ-А пациента С., 70 лет.

Показатели ПГСС, РПГИС средней степени.

Fig. 4. OCTA images of patient S., 70 years old.

DVP density measurements, moderate RMOIS.

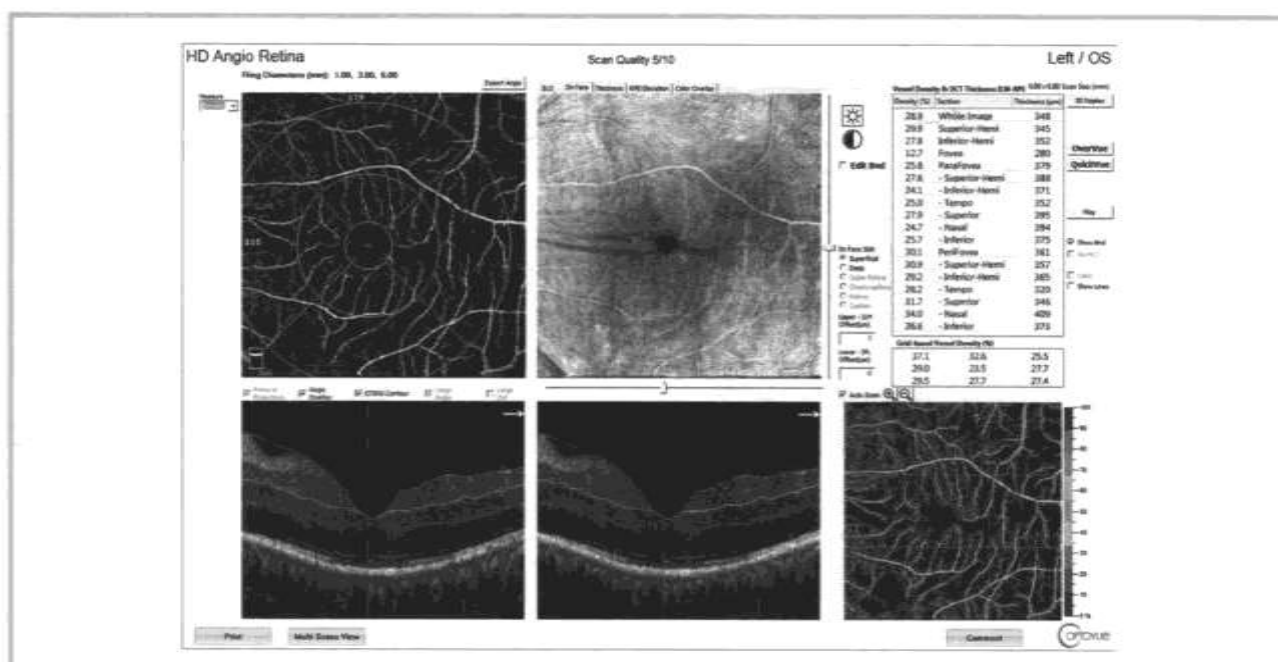


Рис. 5. Результаты ОКТ-А пациента К., 71 год.

Показатели ППСС, РПГИС тяжелой степени.

Fig. 5. OCTA images of patient K., 71 years old.

SVP density measurements, severe RMOIS.

Обсуждение

Проведенные исследования по изучению показателей ретиальной гемомикроциркуляции макулы и СТХ методом ОКТ-А у пациентов с атероскле-

ротическим стенозом ВСА свидетельствуют о том, что при РПГИС патологические изменения распространяются на всю ее питающую капиллярную сеть. С утяжелением РПГИС пропорционально и значимо возрастает дефицит всех показателей микрокровотока

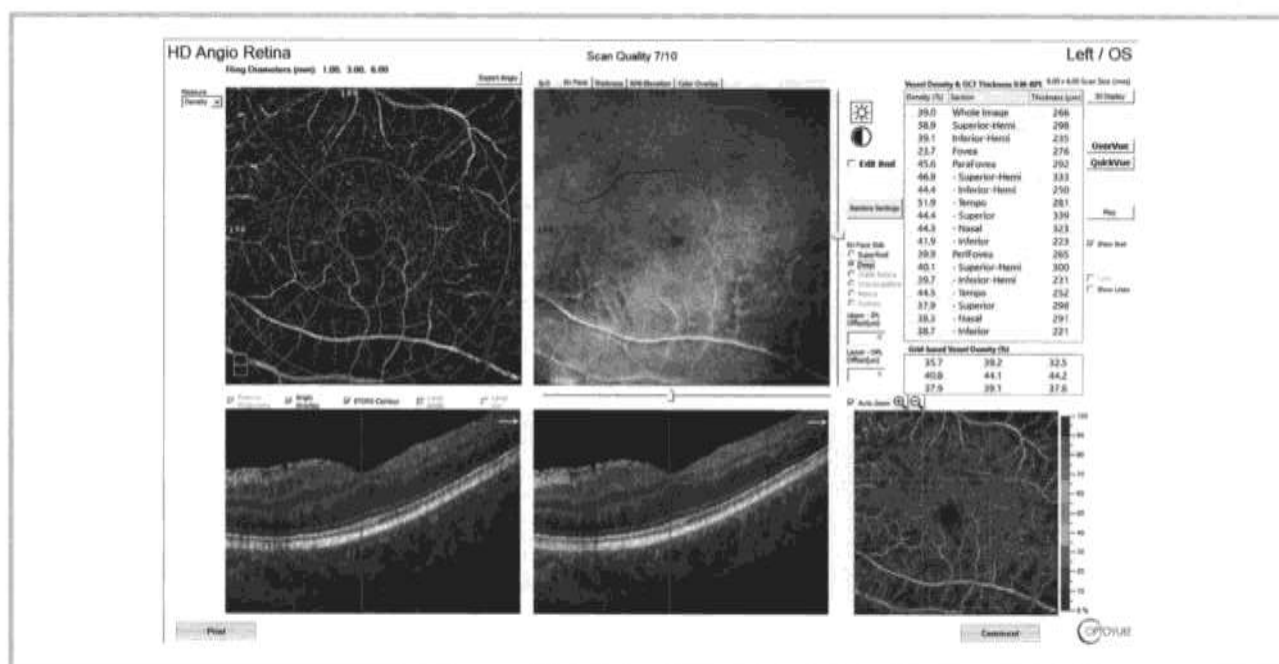


Рис. 6. Результаты ОКТ-А пациента Р., 73 года.

Показатели ПГСС, РПГИС тяжелой степени.

Fig. 6. OCTA images of patient P., 73 years old.

DVP density measurements, severe RMOIS.

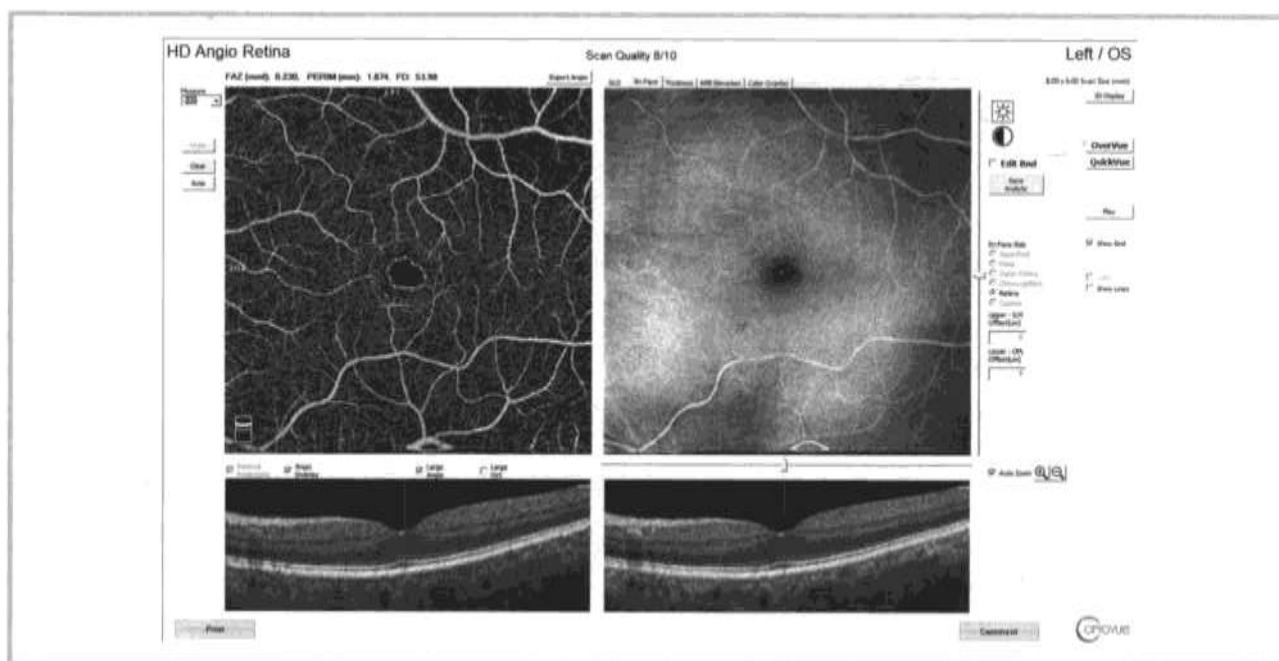


Рис. 7. Результаты ОКТ-А пациента К., 74 года.

Увеличение площади ФАЗ, РПГИС легкой степени.

Fig. 7. OCTA images of patient K., 74 years old.

Increase in the FAZ area, mild RMOIS.

в центральных отделах сетчатки относительно контроля ($p < 0,05$). В литературе практически не представлены результаты подобных исследований, за исключением описания единичных клинических случаев [17].

Особое внимание обращает на себя и тот факт, что на парных глазах при отсутствии офтальмокопических проявлений РПГИС у пациентов как с односторонним, так и с двусторонним атеросклеротическим стенозом ВСА имелось

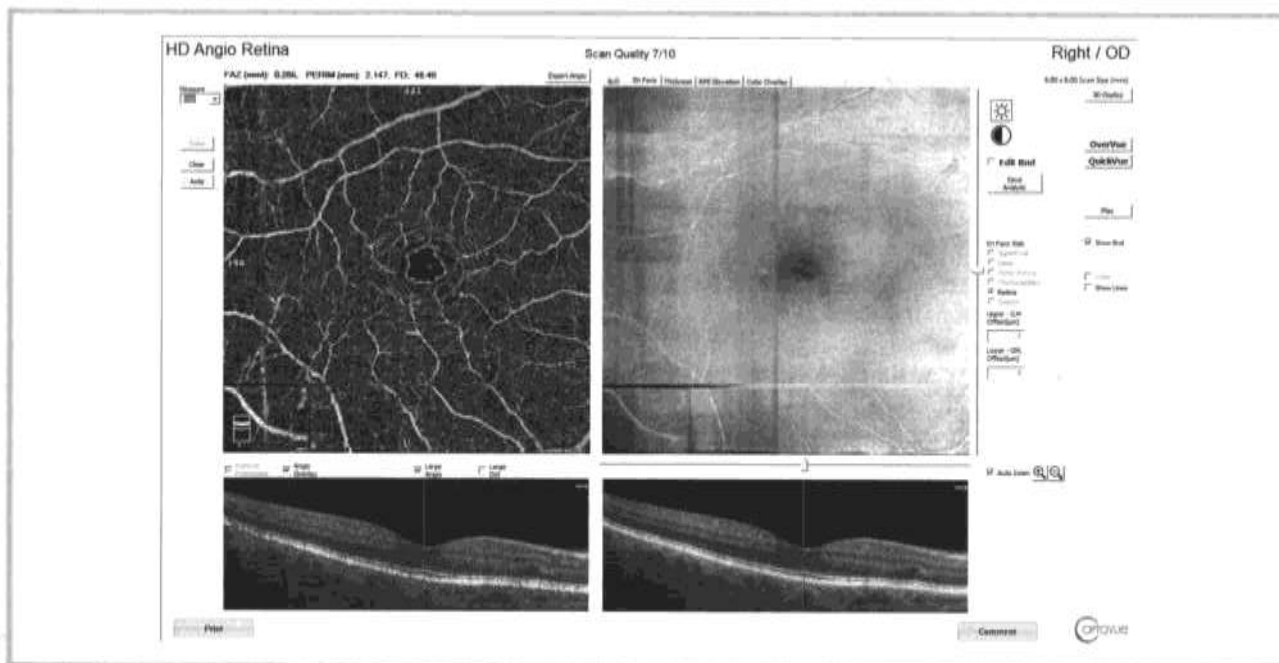


Рис. 8. Результаты ОКТ-А пациентки Ф., 65 лет.

Площадь ФАЗ, РПГИС средней степени.

Fig. 8. OCTA images of patient F., 65 years old.

FAZ area, moderate RMOIS.

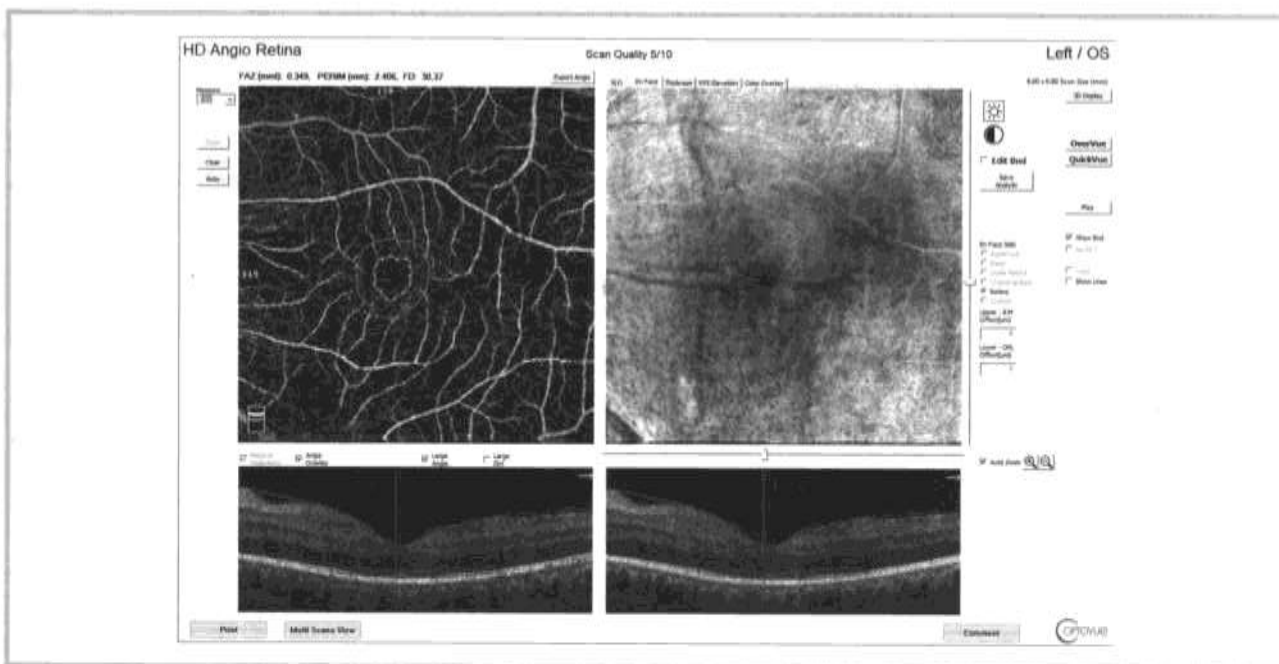


Рис. 9. Результаты ОКТ-А пациентки Г., 78 лет.

Площадь ФАЗ, РПГИС тяжелой степени.

Fig. 9. OCTA images of patient G., 78 years old.

FAZ area, severe RMOIS.

различной степени выраженности уменьшение показателей капиллярного кровотока в макуле (ППСС, ПГСС, ФАЗ) и СТХ по сравнению с контролем, которые могли регистрироваться только с помощью ОКТ-А.

Полученные результаты согласуются с мнением о том, что стеноз ВСА <50% у пациентов с недостаточным коллатеральным кровотоком может приводить к развитию ГИС вследствие изменения направления кровотока в глазничной артерии [12].

В современной офтальмологической литературе продемонстрировано большое значение диагностического исследования методом ОКТ-А капиллярного кровотока макулы при таких сосудистых заболеваниях сетчатки, как возрастная макулярная дегенерация, осложненная миопия, ретинопатия различного происхождения [18, 19]. Однако остается пока малоизученным с помощью метода ОКТ-А капиллярный кровоток макулы при РПГИС, несмотря на особую его важность для своевременной диагностики и выбора оптимальной лечебной тактики. Полученные нами показатели СТХ, определенные методом ОКТ-А у пациентов с ГИС, имеют значимо меньшую величину, чем в группе контроля. Проведенные нами исследования соответствуют имеющимся данным литературы [20].

Результаты проведенного исследования имеют большое практическое значение для раннего выявления РПГИС и обосновывают необходимость своевременного междисциплинарного подхода к проведению лечения, направленного на предотвращение прогрессирования РПГИС и развития тяжелых сосудистых осложнений, сохранение зрения и повышение качества жизни пациентов.

Выводы

1. У пациентов на глазах с РПГИС, ассоциированными с односторонним симптомным атеросклеротическим стенозом ВСА ($\geq 50\%$), имеется дефицит капиллярного кровотока, основные маркеры которого (ППСС, ПГСС, СТХ) по сравнению с контролем были снижены соответственно на 23,5; 17,7 и 21%, а площадь ФАЗ увеличена на 33% ($p < 0,05$).

2. По мере прогрессирования и утяжеления РПГИС, ассоциированных с односторонним симптомным атеросклеротическим стенозом ВСА, по сравнению с контролем:

— возрастает дефицит капиллярной сети в макуле в диапазоне от 10—20% при легкой и средней степенях тяжести до 28—36% при тяжелой степени;

— увеличивается площадь ФАЗ на 19% при легкой степени, на 38,6% при средней степени тяжести и на 51% при тяжелой степени.

3. На парных глазах без офтальмоскопических проявлений РПГИС у пациентов с односторонним и двусторонним атеросклеротическим стенозом ВСА выявлены начальные признаки ухудшения показателей ретинального кровотока, которые проявлялись расширением ФАЗ на 18—25%, снижением ППСС на 13,6—16% и уменьшением СТХ на 8—15%.

4. Метод ОКТ-А является перспективным в доклинической диагностике РПГИС и требует дальнейшего изучения во взаимосвязи с показателями глазного кровотока у пациентов с атеросклеротическим стенозом ВСА.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Т., О.К., В.Е., Д.Б.

Сбор материала: В.Т., И.К., А.Я.

Статистическая обработка: В.Т.

Написание текста: В.Т., А.Я.

Редактирование: Г.С., В.Е., И.К.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Махкамова Д.К. Этиопатогенез развития глазного ишемического синдрома. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(2):120-124. Makhkamova DK. Etiopathogenesis of the development of ocular ischemic syndrome. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(2):120-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20171332120-124>
- Sivalingam A, Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. III. Visual prognosis and the effect of treatment. *Int Ophthalmol*. 1991;15(1):15-20. <https://doi.org/10.1007/BF00150974>
- Terelak-Borys B, Skonieczna K, Grabska-Liberek I. Ocular ischemic syndrome — a systematic review. *Med Sci Monit*. 2012;18(8):138-144. <https://doi.org/10.12659/msm.883260>
- Власов С.К. Изменения органа зрения при патологической извитости и стенозирующем атеросклерозе сонных артерий. *Вестник офтальмологии*. 2010;(5):58-62. Vlasov SK. Changes in the organ of vision with pathological tortuosity and stenosing atherosclerosis of the carotid arteries. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2010;(5):58-62 (In Russ.).
- Завгородняя Т.С., Саржевская Л.Э., Безденежная О.А., Безугла Е.А. Глазной ишемический синдром. Современные принципы диагностики и лечения. Запорожье, 2012. Zavgorodnyaya TS, Sarzhevskaya LE, Bezdenezhnaya OA, Bezugla EA. *Glaznoi ishemicheskii sindrom. Sovremennye printsipy diagnostiki i lecheniya* [Ocular ischemic syndrome. Modern principles of diagnosis and treatment]. Zaporozh'e, 2012. (In Russ.).
- Brown GC, Magargal LE. The ocular ischemic syndrome. Clinical, fluorescein angiographic and carotid angiographic features. *Int Ophthalmol*. 1988; 11(4):239-251. <https://doi.org/10.1007/BF00131023>
- Malhotra R, Gregory-Evans K. Management of ocular ischaemic syndrome. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(12):1428-1431. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.12.1428>
- Кашнелсон Л.А., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина; 1990. Katsnelson LA, Forfonova TI, Bunin AY. *Sosudistyye zabolevaniya glaza* [Vascular diseases of the eye]. M.: Meditsina; 1990. (In Russ.).
- Kearns TP, Hollenhorst RW. Venous-stasis retinopathy of occlusive disease of the carotid artery. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1963;38:304-312.
- Kearns TP. Differential diagnosis of central retinal vein obstruction. *Ophthalmology*. 1983;90(5):475-480. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(83\)34529-2](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(83)34529-2)
- Kearns TP. Ophthalmology and the carotid artery. *Am J Ophthalmol*. 1979; 88(4):714-722. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(79\)90671-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(79)90671-8)
- Ярцева Н.С., Деев Л.А., Гаврилова Н.А. Избранные лекции по офтальмологии. Том III. М. 2008. Yartseva NS, Deev LA, Gavrilova NA. *Izbrannyye lekcii po oftal'mologii* [Selected lectures in ophthalmology]. Vol. III. M. 2008. (In Russ.).

13. Mendrinos E, Machinie TG, Pourmaras CJ. Ocular Ischemic Syndrome. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(1):2-34. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.02.024>
14. Тузлаев В.В., Егоров В.В., Кравченко И.З., Смолякова Г.П. Возможности и перспективы лечения хронической ишемической ретинопатии, ассоциированной с гемодинамически значимым стенозом внутренней сонной артерии. *Офтальмохирургия*. 2020;(2):41-46. Tuzlaev VV, Egorov VV, Kravchenko IZ, Smolyakova GP. Possibilities and prospects of treatment of chronic ischemic retinopathy associated with hemodynamically significant stenosis of the internal carotid artery. *Oftal'mokhirurgiya*. 2020;(2):41-46. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-2-41-46>
15. Chen KJ, Chen SN, Kao LY, Ho CL, Chen TL, Lai CC, Wu SC. Ocular ischemic syndrome. *Chang Gung Med J*. 2001;24(8):483-491.
16. Тузлаев В.В., Егоров В.В., Кравченко И.З., Смолякова Г.П. Анализ эффективности дифференцированного подхода к лечению пациентов с различной степенью тяжести хронической ишемической ретинопатии, ассоциированной со стенозом внутренней сонной артерии. *Офтальмология*. 2020;17(1):133-141. Tuzlaev VV, Egorov VV, Kravchenko IZ, Smolyakova GP. Analysis of the effectiveness of a differentiated approach to the treatment of patients with varying degrees of severity of chronic ischemic retinopathy associated with stenosis of the internal carotid artery. *Oftal'mologiya*. 2020;17(1):133-141. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-133-141>
17. Saito K, Akiyama H, Mukai R. Alteration of optical coherence tomography angiography in a patient with ocular ischemic syndrome. *Retin Cases Brief Rep*. 2021;15(5):588-592. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000857>
18. Аванесова Т.А., Ковалевская М.А., Картамышев Е.Г., Донкарева О.В., Перерва О.А. Динамическое наблюдение, анализ качества зрения и ангио-ОКТ у пациентов с патологией сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2019;(1):242-246. Avanesova TA, Kovalevskaya MA, Kartamyshev EG, Donkareva OV, Pererva OA. Dynamic observation, analysis of the quality of vision and angio-OCT in patients with retinal pathology. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2019;(1):242-246. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-1-242-246>
19. Глаголев Б.В., Паштаев Н.П., Поздеева Н.А., Маслова Н.А., Тихонов Н.М. Возможности ОКТ-ангиографии в диагностике ишемической макулопатии при тромбозе ветвей центральной вены сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;(1):71-74. Gagloev BV, Pashtayev NP, Pozdeeva NA, Maslova NA, Tikhonov NM. Possibilities of OCT angiography in the diagnosis of ischemic maculopathy in thrombosis of the branches of the central retinal vein. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018;(1):71-74. (In Russ.).
20. Wang H, Wang Y, Li H. Multimodality Imaging Assessment of Ocular Ischemic Syndrome. *J Ophthalmol*. 2017;2017:4169135. <https://doi.org/10.1155/2017/4169135>

Поступила 14.07.2022

Received 14.07.2022

Принята в печать 29.08.2022

Accepted 29.08.2022

Влияние положения тела на результаты точечной контактной тонометрии в центре и на периферии роговицы

© А.А. АНТОНОВ¹, С.В. ВОСТРУХИН², А.В. ВОЛЖАНИН¹, А.А. ВИТКОВ¹

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

²ООО «МедСэф», Московская обл., Раменский р-н, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить колебания внутриглазного давления (ВГД) и уточнить погрешность точечной контактной тонометрии при парацентральной измерении при изменении положения тела.

Материал и методы. Исследовали 45 здоровых добровольцев. В положении сидя выполняли точечную контактную тонометрию в центре роговицы и в 3–4 мм с носовой и височной стороны (Icare-ц, Icare-н, Icare-в) и двунаправленную аппланационную тонометрию (IOPcc, IOPg — ВГД, роговично-компенсированное и приведенное к измерению по Гольдману). Повторяли измерение Icare-ц, Icare-н, Icare-в в положении лежа. Спустя 5 мин измеряли Icare-ц повторно в положении лежа. Затем в положении сидя измеряли Icare-ц, IOPcc, IOPg.

Результаты и обсуждение. Исходно IOPcc и IOPg составили $14,6 \pm 2,8$ и $14,8 \pm 2,8$ мм рт.ст., Icare-ц, Icare-в, Icare-н — $15,0 \pm 1,9$; $15,7 \pm 1,5$; $16,3 \pm 1,3$ мм рт.ст. При измерении лежа значения Icare-ц, Icare-в, Icare-н составили $16,4 \pm 2,1$; $17,2 \pm 1,7$; $17,1 \pm 1,9$ мм рт.ст. Icare-ц спустя 5 мин в положении лежа составил $16,6 \pm 2,4$ мм рт.ст. Парацентральные измерения достоверно отличаются от Icare-ц в положении сидя и лежа; не различаются только Icare-в и Icare-н в положении лежа. Изменения Icare-ц, Icare-в, Icare-н при изменении положения тела сопоставимы. При финальном измерении в положении сидя значения IOPcc и IOPg не отличались от исходных. Финальное измерение Icare-ц было ниже исходного на $0,8 \pm 0,2$ мм рт.ст. и также достоверно ниже измерений Icare-ц в положении лежа на $2,1 \pm 0,2$ и $2,6 \pm 0,2$ мм рт.ст.

Заключение. Результат парацентральной точечной контактной тонометрии превышает результат тонометрии в центре роговицы в среднем на $0,5$ – $1,5$ мм рт.ст. При изменении положения тела изменения при тонометрии в разных точках роговицы сопоставимы друг с другом. В положении лежа ВГД увеличивается в среднем на $1,0$ – $1,5$ мм рт.ст. по сравнению с положением сидя.

Ключевые слова: глаукома, внутриглазное давление, положение тела, точечная контактная тонометрия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Антонов А.А. — e-mail: niigb.antonov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

Вострухин С.В. — e-mail: amphitriton198@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7803-2550>

Волжанин А.В. — e-mail: avolzhanin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1421-8882>

Витков А.А. — e-mail: avitkovmsmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

Автор, ответственный за переписку: Антонов Алексей Анатольевич — e-mail: niigb.antonov@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Антонов А.А., Вострухин С.В., Волжанин А.В., Витков А.А. Влияние положения тела на результаты точечной контактной тонометрии в центре и на периферии роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):28–34.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202313902128>

The effect of body position on the results of central and paracentral rebound tonometry

© А.А. ANTONOV¹, S.V. VOSTRUKHIN², A.V. VOLZHANIN¹, A.A. VITKOV¹

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

²ООО MedSef, Moscow Region, Russia

ABSTRACT

Purpose. This study analyzes the fluctuations of intraocular pressure (IOP) and clarifies the error of paracentral rebound tonometry associated with change in body position.

Material and methods. The study included 45 healthy volunteers aged 25.4 ± 2.1 years. First we performed rebound tonometry in the sitting position in the center of the cornea and 3–4 mm from the temporal and nasal sides (Icare-c, Icare-n, Icare-t, respectively) and bidirectional applanation tonometry (IOPcc — corneal compensated, IOPg — Goldmann tonometry). Then we measured Icare-c, Icare-n, Icare-t in the supine position, and after 5 minutes repeated Icare-c in the supine position. After this, we measured Icare-c, IOPcc and IOPg in the sitting position.

Results and discussion. Initial IOPcc and IOPg were 4.6 ± 2.8 and 4.8 ± 2.8 mm Hg. Initial Icare-c, Icare-t, and Icare-n measurements amounted to 15.0 ± 1.9 , 15.7 ± 1.5 and 16.3 ± 1.3 mm Hg; in the supine position the measurements were 16.4 ± 2.1 , 17.2 ± 1.7 and 17.1 ± 1.9 mm Hg. Paracentral measurements differed from Icare-c in both sitting and supine positions; only between Icare-t and Icare-n measured in the supine position there were no significant differences. The results of Icare-c, Icare-t, and Icare-n in body position change were comparable. Icare-c measured after 5 minutes in the supine position increased up to 16.6 ± 2.4 mm Hg. Final IOPcc and IOPg did not differ from the initial measurements. Final Icare-c was lower than the initial result by 0.8 ± 0.2 mm Hg, and lower than both supine Icare-c measurements by 2.1 ± 0.2 and 2.6 ± 0.2 mm Hg.

Conclusion. Paracentral rebound tonometry findings exceed those of rebound tonometry in central cornea, but in body position change the alteration of measurements in the same points on the cornea are comparable. In the supine position IOP increases on average by 1.0—1.5 mm Hg compared to the sitting position.

Keywords: glaucoma, intraocular pressure, body position, rebound tonometry.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Antonov A.A. — e-mail: niigb.antonov@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-5171-8261>

Vostrukhin S.V. — e-mail: amphitron198@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7803-2550>

Volzhanin A.V. — e-mail: avolzhanin@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1421-8882>

Vitkov A.A. — e-mail: avitkovmsmu@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7735-9650>

Corresponding author: Antonov A.A. — e-mail: niigb.antonov@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Antonov AA, Vostrukhin SV, Volzhanin AV, Vitkov AA. The effect of body position on the results of central and paracentral rebound tonometry. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):28–34. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902128>

Исследование внутриглазного давления (ВГД) в разных положениях тела представляет большой интерес. Так, ночной подъем ВГД является фактором риска прогрессирования глаукомы и при этом не определяется при тонометрии в ходе осмотра [1, 2]. Как корректная оценка уровня офтальмотонуса, так и диагностика нормотензивной глаукомы в большинстве случаев ассоциированы с выполнением тонометрии в положении сидя, что общепринято в мировой практике, и в России также получает широкое распространение в последние десятилетия. Это особенно важно с учетом того, что данные о ВГД в положении сидя и лежа зачастую основаны на сравнении измерений, выполненных разными методами из-за отсутствия доступных тонометров, измеряющих офтальмотонус в обоих положениях тела.

Изменение положения тела пациента приводит к изменению ВГД, как правило, в сторону увеличения при переходе в горизонтальное положение [3, 4]. Развитие методов измерения ВГД привело к появлению бесконтактной точечной тонометрии, которая позволяет измерять ВГД при любом положении пациента. Бесконтактная точечная тонометрия основана на регистрации отскока легкого одноразового наколника от роговицы (rebound tonometry), что также позволяет отказаться от анестезии [5]. Точность метода сопоставима с исследованием ВГД по Гольдману [6–8]. Исследование может быть выполнено как в центральной зоне, так и на периферии роговицы. Однако данные о точности и различии центральных и эксцентричных измерений противоречивы [9–12].

Цель нашего исследования — изучение колебаний ВГД при изменении положения тела и уточнение погрешности точечной контактной тонометрии при парацентральной измерении в разных положениях тела.

Материал и методы

Исследование выполнено в группе из 45 здоровых добровольцев без признаков нарушения внутри-

глазной гидродинамики и глаукомной нейропатии. Среди обследованных было 26 женщин и 19 мужчин в возрасте от 21 года до 36 лет (средний возраст — $25,4 \pm 2,1$ года). Рефракция в исследуемой группе была близка к эметропической (допускалось наличие рефракционных нарушений слабой степени). Биомеханические свойства фиброзной оболочки, определяемые с помощью двунаправленной пневмоаппланации роговицы, были в диапазоне средних значений.

Всем пациентам выполняли измерение ВГД с помощью точечного контактного тонометра TA03 Icare Pro (Icare Finland Oy, Финляндия) в трех точках: в центре роговицы и эксцентрично в 3–4 мм с носовой и височной стороны (Icare-ц, Icare-н, Icare-в). Затем проводили обследование на биомеханическом анализаторе Ocular Response Analyzer (ORA; Reichert Inc., США) для определения роговично-компенсированного ВГД (IOPcc; intraocular pressure corneal compensated). Так как данный показатель тонометрии в настоящее время является наиболее достоверным и максимально приближенным к истинному офтальмотонусу, в этом исследовании его использовали как контрольный. Помимо IOPcc получали также результат измерения без учета биомеханических свойств роговицы, максимально приближенный к показателю измерения по Гольдману (IOPg; intraocular pressure Goldmann).

После выполнения описанных процедур пациента укладывали в горизонтальное положение на кушетку, расположенную в том же кабинете, и повторяли измерения Icare-ц, Icare-н, Icare-в. Спустя 5 мин в положении лежа повторяли исследование Icare-ц, затем выполняли последний этап — исследование Icare-ц и ORA в положении сидя.

Мы не исследовали такие биометрические параметры фиброзной оболочки, как толщина роговицы и длина переднезадней оси, поскольку стремились избежать контактных методов. Косвенно судить о размерах глазного яблока нам позволяли знания о клинической рефракции и данные кера-

тометрии. Также мы не исследовали толщину роговицы из-за того, что погрешность тонометрии Icare в первую очередь определяется не биометрическими, а биомеханическими свойствами, которые в диапазоне нормальных значений ВГД лучше всего характеризует получаемый при ORA фактор резистентности роговицы [9, 13].

Статистическую обработку данных выполняли в программном комплексе IBM SPSS Statistics версии 21.0.0.0. Нормальность распределения оценивали с помощью критерия Шапиро—Уилка и определения асимметрии и эксцесса. Значимость изменений показателей ВГД оценивали с помощью критерия знаковых рангов Вилкоксона для связанных выборок, корреляции оценивали с помощью критерия Спирмена.

Результаты

Большинство полученных данных распределено нормально, за исключением исходного показателя IOPg, исходного результата измерения Icare-в, измерения Icare-н спустя 5 мин в положении лежа и IOPg при финальном измерении в положении сидя (табл. 1, рис. 1).

Показатели Icare-ц, Icare-в, Icare-н достоверно отличаются друг от друга как в положении сидя, так и в положении лежа ($p < 0,01$); отсутствие достоверных различий выявлено только для разницы между Icare-в и Icare-н в положении лежа ($p = 0,782$). Так, при исходном исследовании Icare-в и Icare-н больше измерения в центре — в среднем на $0,6 \pm 1,4$ и $1,1 \pm 1,5$ мм рт.ст. соответственно; при исследовании лежа — на $0,7 \pm 1,6$ и $0,6 \pm 2,0$ мм рт.ст. соответственно.

После перехода в горизонтальное положение достоверно увеличиваются показатели тонометрии Icare (Icare-ц — на $1,3 \pm 0,2$ мм рт.ст., Icare-в — на $1,5 \pm 0,2$ мм рт.ст., Icare-н — на $0,9 \pm 0,2$ мм рт.ст.;

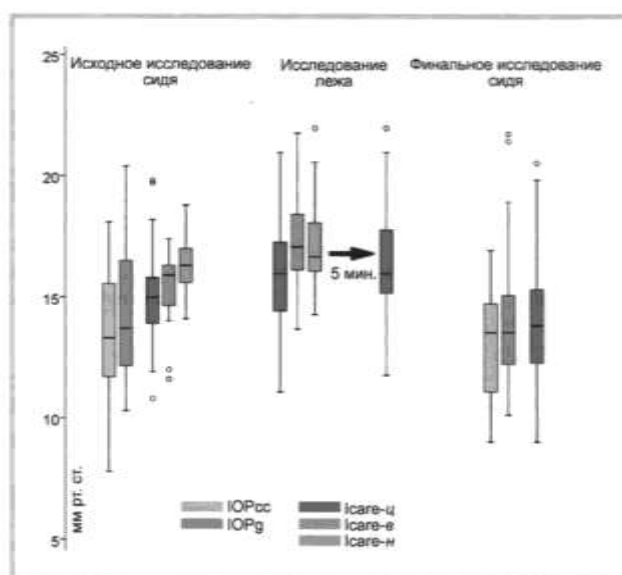


Рис. 1. Динамика исследуемых показателей, мм рт.ст.

Fig. 1. Changes in studied parameters, mm Hg.

$p < 0,001$). При этом величина изменения Icare-ц достоверно не отличается от изменения Icare-в и Icare-н ($p = 0,353$; $p = 0,100$). Однако изменения Icare-в и Icare-н достоверно отличались друг от друга ($p = 0,034$).

Измерение Icare-ц спустя 5 мин в положении лежа достоверно выше исходного значения — на $1,6 \pm 0,3$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и предшествующего измерения в положении лежа — на $0,3 \pm 1,9$ мм рт.ст. ($p = 0,043$).

Значения Icare-в и Icare-н как сидя, так и стоя достоверно отличались от полученных IOPcc и IOPg ($p < 0,01$).

При финальном измерении в положении сидя значения IOPcc и IOPg достоверно не отличались от исходных ($p = 0,098$; $p = 0,197$). Однако финальное измерение Icare-ц достоверно было ниже исходного

Таблица 1. Результаты измерений, мм рт.ст.

Table 1. Measurement results, mm Hg

Положение	Показатель	$M \pm \sigma$	Me [25-й; 75-й перцентили]	Критерий Шапиро—Уилка
Сидя (исходное)	IOPcc	$14,6 \pm 2,8$	14,7 [12,2; 16,5]	0,431
	IOPg	$14,8 \pm 2,8$	14,3 [12,5; 16,7]	0,008
	Icare-ц	$15,0 \pm 1,9$	14,9 [13,8; 16,1]	0,245
	Icare-н	$16,3 \pm 1,3$	16,2 [15,3; 17,1]	0,803
	Icare-в	$15,7 \pm 1,5$	15,9 [14,7; 16,6]	0,007
Лежа	Icare-ц	$16,4 \pm 2,1$	16,1 [15,1; 17,7]	0,164
	Icare-н	$17,1 \pm 1,9$	16,7 [16,0; 17,9]	0,008
	Icare-в	$17,2 \pm 1,7$	16,9 [16,0; 18,2]	0,328
	Icare-ц (5 мин)	$16,6 \pm 2,4$	16,4 [15,1; 18,3]	0,134
Сидя	Icare-ц	$13,9 \pm 2,5$	13,7 [12,3; 15,4]	0,485
	IOPcc	$13,0 \pm 2,0$	13,6 [11,0; 14,7]	0,210
	IOPg	—	13,4 [12,0; 14,9]	0,006

Примечание. Жирным шрифтом выделены данные, не подпадающие под нормальное распределение.

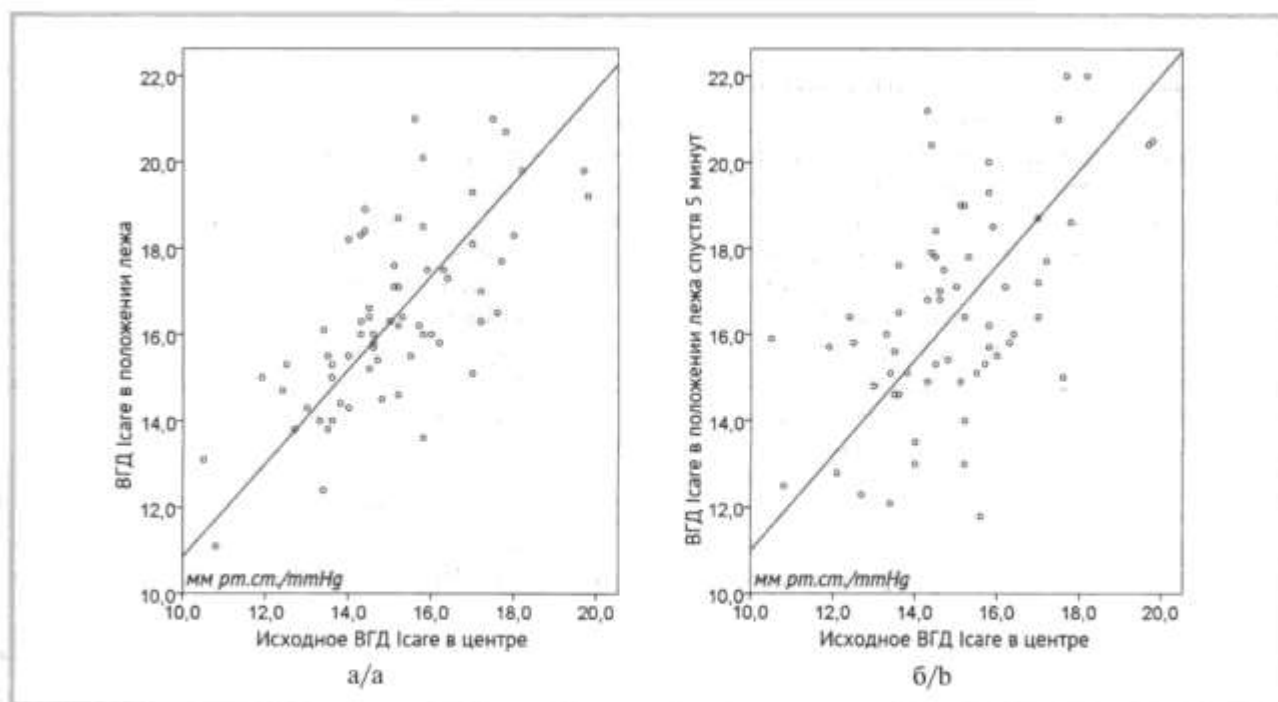


Рис. 2. Линейная зависимость ВГД в положении лежа от исходного ВГД-и:

а — при первом измерении; б — через 5 мин.

Fig. 2. Linear dependence of IOP measured in the supine position on IOP initially measured in the central cornea:

а — initial measurement; б — after 5 minutes.

на $0,8 \pm 0,2$ мм рт.ст. ($p < 0,001$) и также достоверно ниже измерений Icare-ц в положении лежа ($p < 0,001$; на $2,1 \pm 0,2$ и $2,6 \pm 0,2$ мм рт.ст. для первого и второго измерения соответственно).

Измерение Icare-ц в начале и в конце исследования не отличалось от соответствующего измерения IOPcc ($p = 0,196$; $p = 0,063$). То же верно для сравнения Icare-ц и IOPg ($p = 0,139$; $p = 0,665$).

В большинстве случаев исследуемые параметры сильно зависели друг от друга. В положении лежа при первом измерении с исходным IOPcc коррелировал только показатель Icare-ц ($r = 0,512$); при этом с исходным IOPg коррелировали как Icare-ц, так и значения на периферии роговицы ($r = 0,653$; $r = 0,304$; $r = 0,368$ для Icare-ц, Icare-н, Icare-в соответственно). Измерения Icare в положении лежа коррелировали со своими исходными значениями ($r = 0,670$; $r = 0,305$; $r = 0,471$ для Icare-ц, Icare-н, Icare-в соответственно).

Значение Icare-ц спустя 5 мин коррелировало как с исходными значениями ($r = 0,348$ для IOPg, $r = 0,499$ для Icare-ц), так и с первым измерением Icare-ц в положении лежа ($r = 0,605$).

Финальные исследования IOPcc, IOPg и Icare-ц коррелировали с исходными измерениями (соответственно $r = 0,658$; $r = 0,815$; $r = 0,731$). Несколько меньше финальное значение Icare-ц зависело от Icare-ц в положении лежа ($r = 0,514$ и $r = 0,702$ для первого и второго измерения лежа соответственно).

Таблица 2. Результаты центрального и парацентрального измерения ВГД Icare в нашем и в других исследованиях, мм рт.ст.

Table 2. Central and paracentral Icare measurements in the present study and other studies, mm Hg

Первый автор, год, число случаев	Icare-ц	Icare-н	Icare-в
Наше исследование, $n = 45$	$15,0 \pm 1,9$	$16,3 \pm 1,3$	$15,7 \pm 1,5$
J. González-Méjome, 2006 [14]:			
всего, $n = 217$	$15,3 \pm 2,9$	$14,7 \pm 2,6$	$15,1 \pm 2,6$
до 30 лет, $n = 75$	$15,3 \pm 3,1$	$14,6 \pm 2,8$	$15,1 \pm 3,1$
31–60 лет, $n = 77$	$14,4 \pm 2,5$	$13,7 \pm 2,2$	$13,9 \pm 2,3$
старше 60 лет, $n = 65$	$15,0 \pm 2,9$	$14,4 \pm 2,6$	$14,7 \pm 2,7$
A. Queirós, 2007 [11], $n = 153$	$14,9 \pm 2,8$	$14,1 \pm 2,5$	$14,5 \pm 2,7$
T. Yamashita, 2011 [12], $n = 102$	$15,3 \pm 4,4$	$17,6 \pm 3,6$	$16,9 \pm 4,1$

Измерения ВГД на периферии роговицы коррелировали как друг с другом, так и с Icare-ц. Для измерения в положении сидя эти взаимосвязи были несколько выше, чем в положении лежа: $r = 0,649$ и $r = 0,601$ для корреляции Icare-н и Icare-в с Icare-ц, соответственно; $r = 0,497$ для корреляции Icare-н и Icare-в между собой. При измерении в положении лежа корреляции составили $r = 0,458$ и $r = 0,586$ для связи Icare-н и Icare-в с Icare-ц соответственно; $r = 0,630$ для взаимосвязи Icare-н и Icare-в между собой.

Ряд взаимосвязей можно с высокой достоверностью описать регрессионными моделями ($R^2 > 0,98$). Так, ВГД в положении лежа при первом измерении определяется как стартовое Icare-ц $\times 1,085$; при втором измерении — как стартовое Icare-ц $\times 1,1$ (рис. 2, а, б).

Обсуждение

Центральные и парацентральные измерения внутриглазного давления

В нашем исследовании показатели Icare на периферии роговицы достоверно превышали результат исследования в ее центре и не соотносились с результатом тонометрии ORA: наблюдалось достоверное различие, а корреляция измеренных лежа Icare-н и Icare-в с исходным IOPg была вдвое меньше, чем Icare-ц ($r=0,304$; $r=0,368$; $r=0,653$ соответственно). Тем не менее при смене положения тела увеличение ВГД на периферии роговицы было сопоставимо с увеличением ВГД, измеренного в центре роговицы, что позволяет использовать этот показатель в клинической практике.

На сегодняшний день немного работ посвящено сравнению тонометрии Icare в центре и на периферии роговицы, а их результаты противоречивы (табл. 2). Так, J. González-Méijome и соавторы на 217 больных в подгруппе пожилых испытуемых выявили обратную зависимость между возрастом и ВГД, измеренным на периферии. Авторы обосновывают зависимость от возраста изменением гистологического строения стромы, происходящим с возрастом (увеличение диаметра коллагеновых волокон и межфибрилярных пространств), которое более выражено в более толстых периферических слоях роговицы. Также в этой работе значения ВГД на периферии были ниже, чем в центре роговицы; в подгруппе более молодых испытуемых эта разница была более выражена [14].

В работе D. Muttuvelu и соавторов на 40 глазах Icare-ц также было достоверно выше, чем Icare на периферии. При этом измерение в центре было выше, а на периферии ниже, чем измерение ВГД по Гольдману, в среднем на 1,5–2 мм рт.ст., на основании чего авторы не рекомендуют использовать Icare в качестве полноценной замены апланационной тонометрии. Однако в публикации представлена только разница между различными исследованиями, а не результаты тонометрии сами по себе [10]. I. Beasley и соавторы, хотя также не предоставляют абсолютные значения парацентральной тонометрии Icare, делают вывод о незначительности в реальной клинической практике статистически значимых различий измерений в центре и на периферии [15]. В исследовании A. Queirós и соавторов на 153 больных ВГД Icare-н было достоверно меньше, чем в центре, однако авторы делают вывод о возможности полноценно использовать данные периферического измерения ВГД в клинической практике при невозможности тонометрии в центральной зоне [11]. К такому же выводу приходят G. Bontzos и соавторы на основании данных сравнения тонометрии Icare в центре роговицы и в зоне лимба и склеральной шпоры на 133 испытуемых [16].

В исследовании T. Yamashita и соавторов на 102 глазах выявлено, что, хотя все измерения на периферии роговицы с помощью Icare выше, чем в центре, разница статистически значима только для измерений в верхнем и назальном сегментах; также во всех случаях измерения Icare превышали таковые по Гольдману [12].

Следует отметить, что разница в ВГД при измерении в центре и на периферии с помощью Icare не обнаруживалась при исследовании в этих же точках по Гольдману [17] и тонометром Tonopen [18]. Также парацентральная тонометрия Icare является наиболее точным способом измерения ВГД у пациентов с радиальной кератотомией [19].

Влияние положения тела

Ряд исследований посвящены сравнению перепадов уровня ВГД при изменении положения тела у больных глаукомой и здоровых добровольцев [20, 21]. Максимальное опубликованное снижение ВГД при переходе в горизонтальное положение у здоровых добровольцев ($5,6 \pm 1,71$ мм рт. ст.) было зафиксировано в работе S. Tsukahara и соавт. (1984) с помощью пневмотонографа, однако в группах с обычной первичной открытоугольной и нормотензивной глаукомой выявлен еще более сильный перепад ВГД ($6,5 \pm 2,66$ и $8,6 \pm 3,5$ мм рт.ст. соответственно) [21]. Псевдоэксфолиативная глаукома ассоциируется с большим перепадом ВГД при изменении положения тела [22]. В целом же у пациентов с глаукомой в положении лежа даже отсутствие подушки может вызвать статистически значимое увеличение ВГД [23]. К настоящему моменту описаны изменения гемо- и гидродинамики глаза вследствие перемены положения тела [24, 25] и влияние индуцированных колебаний ВГД и перфузионного давления на прогрессирование глаукомы [26–28].

Трабекулэктомия в значительной степени нивелирует колебания ВГД при изменении положения тела [29], а после эндотелиальной кератопластики десцеметовой мембраны (ДМЕК) с тампонадой передней камеры гексафторидом серы приподнятый на 30° головной конец постели позволяет избежать декомпенсации ВГД в раннем послеоперационном периоде [30].

Помимо нашей работы к настоящему времени имеется ряд других исследований, посвященных измерению уровня ВГД Icare и другими приборами при разных положениях тела у здоровых добровольцев (табл. 3; в большинстве работ подтверждается достоверное увеличение ВГД в положении лежа), однако ни в одном из них не оценивается ВГД на периферии роговицы. Так, S. Nakakura и соавторы на 127 глазах с помощью тонометров Icare, Tonopen и Kowa HAT (вариант ручного тонометра Гольдмана) измеряли ВГД в положении сидя и лежа. Результаты измерений разными приборами были сопоставимы между собой, единственная статистически значимая разница на-

Таблица 3. Результаты исследования Icare у здоровых добровольцев в разных положениях тела в нашем и других исследованиях, мм рт. ст.

Table 3. Icare measurements in different body positions in healthy volunteers in the present study and other studies, mm Hg

Первый автор, год, число случаев	Сидя	Лежа	Стоя
Наше исследование, $n=45$	15,0±1,9	16,4±2,1	—
Schweier C., 2013 [32], $n=36$	15,6±3,1	16,5±3,5	—
Nakakura S., 2015 [21], $n=127$	15,54±2,39	15,85±2,37	—
De Bernardo M., 2019 [33], $n=120$	8,6—22,8	8,9—23,9	8,9—23,9
Mayali H., 2019 [34], $n=52$	17,76±3,41	18,46±4,67	17,10±3,27
Sobczak M., 2021 [35]:			
всего, $n=72$	—	—	—
20—30 лет, $n=25$	16,1±2,7	18,5±2,8	—
31—40 лет, $n=23$	15,6±2,5	17,1±2,6	—
41—71 лет, $n=31$	16,6±2,5	16,8±2,5	—

блюдалась при измерении Kowa HAT и Топорен в положении лежа [31]. К. Schweier и соавторы также подтвердили сопоставимость Icare и Топорен в положении сидя и лежа на 36 глазах [32]. М. De Bernardo и соавторы в работе на 120 глазах, помимо снижения ВГД в положении лежа и повышения в положении сидя и стоя, выявили, что уже спустя 5 мин в положении стоя ВГД вновь достоверно повышается. Авторы предположили, что это может быть причиной прогрессирования глаукомы у людей, профессия которых связана с долгим пребыванием в положении стоя. Изменение ВГД при этом не зависело ни от центральной толщины роговицы, ни от осевой длины глаза [33].

Н. Mayali и соавторы в исследовании на 52 глазах не выявили статистически значимой разницы в ВГД, измеренном Icare спустя 10 мин после принятия положений сидя, стоя и лежа [34]. М. Sobczak и соавторы в ходе анализа ряда сопутствующих факторов выявили наибольшее влияние частоты сердечных сокращений и продолжительности сна на величину перепада уровня ВГД при изменении положения тела [35].

Е. Najmanová и соавторы выполнили исследование, по дизайну похожее на наше: после исход-

ного измерения здоровые испытуемые проводили 30 мин в положении лежа, затем — 30 мин в положении сидя. Спустя 5 мин после каждой перемены положения тела ВГД статистически повышалось по сравнению с исходным — на $2,6 \pm 2,4$ мм рт.ст. после принятия положения лежа и на $1,1 \pm 3,3$ мм рт.ст. после принятия положения сидя (увеличение же по сравнению с последним измерением в положении лежа составило $2,1 \pm 3,1$ мм рт.ст.). Измерения на 15-й и 25-й минутах не отличались от исходных, а финальное измерение через 30 мин в положении сидя было ниже исходного на $1,5 \pm 1,8$ мм рт.ст. [36].

Заключение

Значения, полученные при точечно-контактной тонометрии с помощью прибора Icare на периферии роговицы, достоверно превышают результаты, полученные в центре роговицы при исследовании как сидя, так и в положении лежа. Тем не менее, учитывая молодой возраст испытуемых в нашем исследовании и противоречивые данные других работ с неоднородными выборками, этот результат нельзя считать окончательным.

Переход в горизонтальное положение тела сопровождается повышением уровня ВГД, которое не нормализуется по крайней мере в первые 5 мин. Это следует учитывать при сравнении показателей ВГД, полученных при разном положении тела больного.

Тонометрию Icare на периферии роговицы можно рекомендовать для использования в клинической практике при невозможности измерения ВГД в центральной зоне. Однако следует учитывать, что при этом наиболее сопоставимы результаты измерений, полученные в одном сегменте роговицы.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.А., С.В.

Сбор и обработка материала: С.В.

Статистическая обработка: А.В.В., А.В.

Написание текста: А.В.В., А.В.

Редактирование: А.А.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma*. 2000;9(2):134–142. <https://doi.org/10.1097/00061198-200004000-00002>
- Yang Z, Mansouri K, Moghimi S, Weinreb RN. Nocturnal Variability of Intraocular Pressure Monitored With Contact Lens Sensor Is Associated With Visual Field Loss in Glaucoma. *J Glaucoma*. 2021;30(3):56–60. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001727>
- Prata TS, De Moraes CG, Kanadani FN, Ritch R, Paranhos A, Jr. Posture-induced intraocular pressure changes: considerations regarding body position in glaucoma patients. *Surv Ophthalmol*. 2010;55(5):445–453. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2009.12.002>
- Mansouri K, Tanna AP, De Moraes CG, Camp AS, Weinreb RN. Review of the measurement and management of 24-hour intraocular pressure in patients with glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 2020;65(2):171–186. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.09.004>
- Nakakura S. Icare((R)) rebound tonometers: review of their characteristics and ease of use. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1245–1253. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S163092>

6. Gao F, Liu X, Zhao Q, Pan Y. Comparison of the iCare rebound tonometer and the Goldmann applanation tonometer. *Exp Ther Med*. 2017;13(5):1912-1916. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4164>
7. Takagi D, Sawada A, Yamamoto T. Evaluation of a New Rebound Self-tonometer, Icare HOME: Comparison With Goldmann Applanation Tonometry. *J Glaucoma*. 2017;26(7):613-618. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000674>
8. Iliev ME, Goldblum D, Katsoulis K, Amstutz C, Frueh B. Comparison of rebound tonometry with Goldmann applanation tonometry and correlation with central corneal thickness. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(7):833-835. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.089870>
9. Chui WS, Lam A, Chen D, Chiu R. The influence of corneal properties on rebound tonometry. *Ophthalmology*. 2008;115(1):80-84. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.061>
10. Muttevelu DV, Baggesen K, Ehlers N. Precision and accuracy of the iCare tonometer — Peripheral and central IOP measurements by rebound tonometry. *Acta Ophthalmol*. 2012;90(4):322-326. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2010.01987.x>
11. Queirós A, Gonzalez-Mejome JM, Fernandes P, Jorge J, et al. Technical note: a comparison of central and peripheral intraocular pressure using rebound tonometry. *Ophthalmic Physiol Opt*. 2007;27(5):506-511. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2007.00508.x>
12. Yamashita T, Miki A, Ieki Y, Kiryu J, Yaeoda K, Shirakashi M. Central and peripheral intraocular pressure measured by a rebound tonometer. *Clin Ophthalmol*. 2011;5:1113-1118. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S23143>
13. Jorge JM, Gonzalez-Mejome JM, Queiros A, Fernandes P, Parafita MA. Correlations between corneal biomechanical properties measured with the ocular response analyzer and iCare rebound tonometry. *J Glaucoma*. 2008;17(6):442-448. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31815f52b8>
14. González-Mejome JM, Jorge J, Queiros A, Fernandes P, et al. Age differences in central and peripheral intraocular pressure using a rebound tonometer. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(12):1495-1500. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.103044>
15. Beasley IG, Laughton DS, Coldrick BJ, Drew TE, Sallah M, Davies LN. Does rebound tonometry probe misalignment modify intraocular pressure measurements in human eyes? *J Ophthalmol*. 2013;2013:791084. <https://doi.org/10.1155/2013/791084>
16. Bontzós G, Agiorgiotakis M, Kapsala Z, Detorakis E. Limbal rebound tonometry: clinical comparisons and applications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(9):1795-1799. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3725-7>
17. Whitacre MM, Stein R. Sources of error with use of Goldmann-type tonometers. *Surv Ophthalmol*. 1993;38(1):1-30. [https://doi.org/10.1016/0039-6257\(93\)90053-a](https://doi.org/10.1016/0039-6257(93)90053-a)
18. Mok KH, Wong CS, Lee VW. Tono-Pen tonometer and corneal thickness. *Eye (Lond)*. 1999;13(Pt. 1):35-37. <https://doi.org/10.1038/eye.1999.7>
19. Аветисов С.Э., Антонов А.А., Вострухин С.В., Аветисов К.С. Измерение давления в передней камере глаза: новое техническое решение и результаты. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(6):4-10. Avetisov SE, Antonov AA, Vosturkhin SV, Avetisov KS. Intraocular pressure measurement inside the anterior chamber: a new technical solution and results. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Ophthalmologii*. 2016;132(6):4-10. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/ofalma201613264-10>
20. Ireka OJ, Ogbonnaya CE, Arinze OC, Ogbu N, Chuka-Okosa CM. Comparing posture induced intraocular pressure variations in normal subjects and glaucoma patients. *Int J Ophthalmol*. 2021;14(3):399-404. <https://doi.org/10.18240/ijo.2021.03.11>
21. Tsukahara S, Sasaki T. Postural change of IOP in normal persons and in patients with primary wide open-angle glaucoma and low-tension glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1984;68(6):389-392. <https://doi.org/10.1136/bjo.68.6.389>
22. Ozkok A, Tamcelik N, Capar O, Atalay E. Posture-induced changes in intraocular pressure: comparison of pseudoexfoliation glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(3):261-266. <https://doi.org/10.1007/s10384-014-0314-8>
23. Ireka OJ, Arinze OC, Ogbu N, Ogbonnaya CE, Nnadozie UU, Chuka-Okosa CM. Posture-induced intraocular pressure changes among patients with primary open angle glaucoma in a Nigerian Tertiary Hospital: Any implication for management. *Niger J Clin Pract*. 2022;25(4):395-400. https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_642_20
24. Katsanos A, Dastiridou AI, Quaranta L, Rulli E, et al. The Effect of Posture on Intraocular Pressure and Systemic Hemodynamic Parameters in Treated and Untreated Patients with Primary Open-Angle Glaucoma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017;33(8):598-603. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0030>
25. Longo A, Geiser MH, Riva CE. Posture changes and subfoveal choroidal blood flow. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(2):546-551. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0757>
26. Kiuchi T, Motoyama Y, Oshika T. Postural response of intraocular pressure and visual field damage in patients with untreated normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2010;19(3):191-193. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181a98f30>
27. Manabe Y, Sawada A, Yamamoto T. Localization in Glaucomatous Visual Field Loss Vulnerable to Posture-Induced Intraocular Pressure Changes in Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2020;213:9-16. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.01.010>
28. Tang J, Li N, Deng YP, Qiu LM, Chen XM. Effect of body position on the pathogenesis of asymmetric primary open angle glaucoma. *Int J Ophthalmol*. 2018;11(1):94-100. <https://doi.org/10.18240/ijo.2018.01.17>
29. Kang YS, Helong P, Sung MS, Park SW. Posture-induced Changes in Intraocular Pressure After Trabeculectomy in Patients With Primary Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2021;30(9):827-833. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001911>
30. Händel A, Siebelmann S, Lücke JN, Matthaei M, Cursiefen C, Bachmann B. Influence of Body Position on Intraocular Pressure After Descemet Membrane Endothelial Keratoplasty: A Prospective Randomized Trial. *Cornea*. 2023;42(3):320-325. Epub 2022 Mar 4. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000003010>
31. Nakakura S, Mori E, Yamamoto M, Tsushima Y, Tabuchi H, Kiuchi Y. Intradevice and Interdevice Agreement Between a Rebound Tonometer, Icare PRO, and the Tonopen XL and Kowa Hand-held Applanation Tonometer When Used in the Sitting and Supine Position. *J Glaucoma*. 2015;24(7):515-521. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000016>
32. Schweizer C, Hanson JV, Funk J, Toteberg-Harms M. Repeatability of intraocular pressure measurements with Icare PRO rebound, Tono-Pen AVIA, and Goldmann tonometers in sitting and reclining positions. *BMC Ophthalmol*. 2013;13:44. <https://doi.org/10.1186/1471-2415-13-44>
33. De Bernardo M, Borrelli M, Cembalo G, Rosa N. Intraocular Pressure Measurements in Standing Position with a Rebound Tonometer. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55(10):701. <https://doi.org/10.3390/medicina55100701>
34. Mayali H, Tekin B, Kayıkçioğlu ÖR, Kurt E, İlker SS. Evaluation of the Effect of Body Position on Intraocular Pressure Measured with Rebound Tonometer. *Türk J Ophthalmol*. 2019;49(1):6-9. <https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2018.90359>
35. Sobczak M, Asejczyk M, Geniusz M. Does body position, age, and heart rate induce IOP's changes? *Eur J Ophthalmol*. 2021;11206721211023313. <https://doi.org/10.1177/11206721211023313>
36. Najmanová E, Pluháček F, Haklová M. Intraocular pressure response affected by changing of sitting and supine positions. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(3):368-372. <https://doi.org/10.1111/aos.14267>

Поступила 31.05.2022

Received 31.05.2022

Принята к печати 21.10.2022

Accepted 21.10.2022

Мультифокальный анализ электрического биопотенциала и световой чувствительности сетчатки при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией

© В.М. ШЕЛУДЧЕНКО¹, Т.В. СМЕРНОВА¹, Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ^{2,3}, Е.И. КРАСНОЛУЦКАЯ¹

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

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

³ГБУЗ «Городская клиническая больница им. А.К. Ерамишанцева ДЗМ», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить функцию сетчатки по данным мультифокальной электроретинографии (мф-ЭРГ) и световую чувствительность по данным микропериметрии (МП) при тромботической микроангиопатии (ТМА), ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией (ЗАГ).

Материал и методы. Проведен анализ данных МФ-ЭРГ и МП 20 пациентов (40 глаз; 18 мужчин, 2 женщины; средний возраст — 40,4±7,4 года) с ТМА, ассоциированной с ЗАГ. У всех пациентов почечная ТМА была верифицирована путем проведения нефробиопсии. Контрольную группу составили 20 здоровых пациентов (40 глаз) сравнимого возраста.

Результаты и обсуждение. При анализе данных МФ-ЭРГ в исследуемой группе обнаружено статистически значимое по сравнению с группой контроля снижение плотности биопотенциала Р1 (нВ/град²) центральной зоны сетчатки (0–27,7%; $p<0,05$), отличия латентности Р1 (мс) были статистически незначимы ($p>0,05$). При анализе данных МП в исследуемой группе обнаружено статистически значимое по сравнению с группой контроля снижение средней световой чувствительности (дБ) центрального поля зрения (30°; $p<0,05$). Обнаружена статистически значимая корреляция между ретиальной плотностью Р1 (нВ/град²) и средней световой чувствительностью (дБ) в соответствующих квадрантах поля зрения ($p<0,05$). Обнаружен ряд статистически значимых корреляций между показателями МП и МФ-ЭРГ и некоторыми неглазными клиническими проявлениями ТМА при ЗАГ.

Заключение. Для ТМА, ассоциированной с ЗАГ, характерно статистически значимое снижение световой чувствительности центрального поля зрения, вызванное выраженным нарушением функции сетчатки, вероятно, ишемической природы. Чувствительным показателем нарушения функции сетчатки при этом заболевании является ретиальная плотность компонента Р1 МФ-ЭРГ. При активации системной ТМА, повышении артериального давления и ухудшении функции почек при ЗАГ световая чувствительность глаза также снижается.

Ключевые слова: злокачественная артериальная гипертензия, тромботическая микроангиопатия, мультифокальная электроретинография, микропериметрия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шелудченко В.М. — <https://orcid.org/0000-0001-5958-3018>

Смирнова Т.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5137-6786>

Козловская Н.Л. — <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Краснолуцкая Е.И. — <https://orcid.org/0000-0001-9681-4129>

Автор, ответственный за переписку: Смирнова Татьяна Вячеславовна — e-mail: t_smirnova66@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шелудченко В.М., Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Краснолуцкая Е.И. Мультифокальный анализ электрического биопотенциала и световой чувствительности сетчатки при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией. Вестник офтальмологии. 2023;139(2):35–43. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902135>

Multifocal analysis of the bioelectric potential and light sensitivity of the retina in thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension

© V.M. SHELUDCHENKO¹, T.V. SMIRNOVA², N.L. KOZLOVSKAYA^{2,3}, E.I. KRSNOLUTSKAYA¹

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

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

³City Clinical Hospital No. 20 named after A.K. Eramishantsev, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose. This study evaluates the function of the retina according to multifocal electroretinography (mfERG) and its light sensitivity according to microperimetry (MP) in patients with thrombotic microangiopathy (TMA) associated with malignant hypertension (MH).

Material and methods. The study analyzed mfERG and MP data of 20 patients (40 eyes) aged 40.4±7.4 years (18 men, 2 women) with MH-associated TMA. In all patients TMA of the kidneys was verified by nephrobiopsy. The control group consisted of 20 healthy individuals (40 eyes) of the appropriate age.

Results and discussion. A statistically significant decrease in the response density of P1 mfERG (nV/deg^2) of the central retinal zone ($0-27.7^\circ$) was found in study patients in comparison with the control group ($p < 0.05$), differences in the latency of P1 mfERG (ms) were statistically insignificant ($p > 0.05$). Analysis of MP data in study patients revealed a statistically significant decrease in the mean light sensitivity (dB) of the central field of vision (30°) ($p < 0.05$) compared to the control group. A statistically significant correlation was found between the response density of P1 mfERG (nV/deg^2) and mean light sensitivity (dB) in the corresponding quadrants of the visual field ($p < 0.05$). A number of statistically significant correlations were found between the indicators of MP and mfERG and some non-ocular clinical manifestations of TMA in MH.

Conclusion. A statistically significant decrease in the light sensitivity of the central field of vision caused by marked decrease in retinal function, probably of an ischemic nature, is characteristic for MH-associated TMA. In this disease the response density of P1 mfERG (nV/deg^2) is a sensitive indicator of impaired retinal function. With the activation of systemic TMA, increase in blood pressure and deterioration of kidney function in MH, the light sensitivity of the eye also decreases.

Keywords: malignant hypertension, thrombotic microangiopathy, multifocal electroretinography, microperimetry.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sheludchenko V.M. — <https://orcid.org/0000-0001-5958-3018>

Smirnova T.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5137-6786>

Kozlovskaya N.L. — <https://orcid.org/0000-0002-4275-0315>

Krasnolutsкая E.I. — <https://orcid.org/0000-0001-9681-4129>

Corresponding author: Smirnova T.V. — e-mail: t_smirnova66@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheludchenko VM, Smirnova TV, Kozlovskaya NL, Krasnolutsкая EI. Multifocal analysis of the bioelectric potential and light sensitivity of the retina in thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):35–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902135>

Артериальная гипертензия (АГ) до настоящего времени остается ведущим фактором риска развития сердечно-сосудистых, цереброваскулярных и почечных заболеваний, причиной инвалидизации и смертности населения во всем мире, в том числе и в России. На долю злокачественных и резистентных форм АГ приходится примерно 1–5% от общего их числа. Злокачественная АГ (ЗАГ) — это urgentное жизнеугрожающее состояние, характеризующееся синдромом тяжелой АГ со стойким повышением уровня диастолического артериального давления (ДАД), у большинства пациентов достигающего 120 мм рт. ст. и выше, и поражением органов-мишеней, включая, в первую очередь, глаза и почки [1]. Долгое время основной причиной ЗАГ считали нелеченую или резистентную к терапии АГ. Однако исследованиями последних лет была установлена несомненная связь ЗАГ с тромботической микроангиопатией (ТМА), которая, как оказалось, может быть не только причиной ЗАГ, но и ее следствием. ТМА представляет собой особый вариант системного поражения микроциркуляторного русла (МЦР), в основе которого лежит тромбоз и воспаление стенки сосудов различных органов и тканей, что приводит к их ишемии [2]. У пациентов с ЗАГ нередко выявляют поражение МЦР почек в виде ТМА с развитием их ишемического повреждения вплоть до развития терминальной стадии почечной недостаточности [3]. Проведенные исследования подтверждают связь между прогрессированием патологии почек и развитием ретинопатии при АГ почечного генеза, что косвенно свидетельствует о единой природе поражения сосудов глаза и почек, вероятно, обусловленного сходным строением МЦР этих органов [4].

Оценка изменений глазного дна с помощью офтальмоскопии без использования цифровых технологий является субъективной, качественной, описательной методикой, с чем, очевидно, и связано большое количество разногласий в оценке гипертонической ретинопатии (ГР) при диагностике АГ. Вместе с тем представляет интерес исследование функции сетчатки при АГ, поскольку известно, что начальные функциональные ее нарушения в ряде случаев предшествуют клиническим изменениям, а выраженность этих изменений отражает степень развития ретинопатии [5, 6].

В последние годы в офтальмологии появились новые функциональные методы исследования, основанные на пространственно-дискретной стимуляции зрительного анализатора. Эти методы позволяют оценивать не только количественные параметры соответствующих биопотенциалов, но и их топографию. Наибольший интерес представляют методы исследования центральной, наиболее функционально значимой, зоны сетчатки. Мультифокальная электроретинография (мф-ЭРГ) представляет собой метод исследования топографии биоэлектрической активности центральной зоны сетчатки, в основе которого лежит принципиально новый в электроретинографии (ЭРГ) математический принцип расчета локального биопотенциала [7]. Другим методом топографического анализа функции зрительного анализатора является микропериметрия (МП), позволяющая определить дифференциальную световую чувствительность в пределах границ стимулируемой зоны. Преимуществами МП являются возможность наблюдения за сетчаткой в процессе исследования и проецирование определенного све-

тового стимула на изображение глазного дна [8, 9]. Сопоставление результатов мф-ЭРГ и МП можно использовать для определения уровня поражения зрительного анализатора [10].

В научной литературе представлены единичные сообщения о применении мф-ЭРГ и МП при АГ разной степени [11–15]. Авторы отмечают важное значение этих методов исследования в ранней диагностике дисфункции сетчатки у пациентов с АГ до появления морфологических изменений по данным офтальмоскопии [11, 12] и оптической когерентной томографии (ОКТ) [13] с возможностью прогнозирования дальнейших осложнений АГ. Сообщения о применении методов мф-ЭРГ и МП при обследовании пациентов с ЗАГ и ТМА в научной литературе отсутствуют.

Целью данного исследования было оценить функциональное состояние сетчатки при ТМА, ассоциированной с ЗАГ, с помощью методов мф-ЭРГ и МП.

Материал и методы

В ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней» обследовано 20 пациентов (40 глаз; 18 мужчин, 2 женщины) с диагнозом ТМА, ассоциированной с ЗАГ. Средний возраст составил $40,4 \pm 7,4$ года. Длительность заболевания составляла от 1 года до 4 лет. Все пациенты находились на стационарном лечении в отделении нефрологии Городской клинической больницы им А.К. Ерамишанцева и были направлены для обследования в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней».

В обследуемой группе максимальное среднее систолическое артериальное давление (САД) достигало $241 \pm 41,48$ мм рт.ст., максимальное среднее ДАД — $142 \pm 26,16$ мм рт.ст.; нормальное САД — $120–129$ мм рт.ст., ДАД — $80–84$ мм рт.ст. (Клинические рекомендации по артериальной гипертензии Минздрава России 2020 г.).

Все пациенты обследуемой группы имели нарушение функции почек: выраженное повышение креатинина сыворотки крови — $456,8 \pm 226,9$ мкмоль/л (норма $62–115$ мкмоль/л) и снижение расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) — $52,5 \pm 17,8$ мл/мин (норма — $72–133$ мл/мин). Заместительную почечную терапию гемодиализом получали четыре пациента.

Гематологические признаки активности ТМА — микроангиопатическая гемолитическая анемия и тромбоцитопения — отмечены не у всех пациентов, что соответствует особенностям клинической картины ТМА при ЗАГ и не могло не отразиться на значении основных лабораторных показателей. Так, средний уровень гемоглобина составил $117 \pm 15,4$ г/л (норма $130–160$ г/л), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) — $462,5 \pm 199,6$ Ед/л (норма до 480 Ед/л). Снижение числа тромбоцитов выявлено лишь у шести пациентов, среднее их количество в обследуемой группе ЗАГ

составило $191,2 \pm 56,8 \cdot 10^9$ /л (норма $200–400 \cdot 10^9$ /л). При неполном клиническом симптомокомплексе ТМА особо важная роль в ее диагностике принадлежит морфологическому исследованию ткани почки. У всех пациентов с ЗАГ диагноз был подтвержден путем проведения нефробиопсии, выявившей изменения, характерные для хронического течения ТМА, в сочетании с гистологическими признаками острой ТМА у некоторых больных.

Группу контроля составили 20 здоровых лиц (40 глаз) соответствующего возраста с уровнем АД в пределах нормальных значений и не имеющие заболеваний почек в анамнезе.

Помимо стандартного офтальмологического обследования (визометрия, рефрактометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), всем пациентам проводили исследование мф-ЭРГ и МП.

Для записи мф-ЭРГ использовали электрофизиологический диагностирующий прибор EP-1000 Multifocal Tomey (Германия). Регистрацию мф-ЭРГ проводили в соответствии со стандартами ISCEV (Международного общества клинических электрофизиологов зрения). Зрительным стимулом служила матрица из 61 гексагонального (шестиугольного) элемента; размер элементов увеличивался от центра к периферии с учетом увеличения рецептивных полей сетчатки. Бинарная последовательность предполагала псевдослучайную смену наличия стимула (белый гексагональный элемент) и его отсутствия (черный стимул) с частотой 72 Гц (длительность 13,9 мс). Использовали монитор с размером экрана 22 дюйма, тип видеомонитора — электронно-лучевая трубка. Размер стимулируемой области составлял $27,7^\circ$. Наружная освещенность составляла 5 лк. Фигура, предъявляемая в качестве элемента фиксации, имела форму косо расположенного креста. Зрачок не расширяли, исследование проводили монокулярно, при необходимости с оптической коррекцией для близи. Все пациенты имели прозрачные оптические среды. Для анализа мф-ЭРГ использовали режим усреднения по кольцам с различным удалением от точки фиксации и режим усреднения по квадрантам. При усреднении по квадрантам зона фовеа исключалась. Оценивали ретинальную плотность (нВ/град²) — амплитуда в расчете на угловой градус площади сетчатки и латентность (мс) компонента P1 FOK (First Order Kernels — биоэлектрический ответ первого порядка) мф-ЭРГ.

Для определения световой чувствительности в центральной зоне в пределах 30° проводили МП (Macular Integrity Assessment, MAIA; CenterVue, Италия). Исследование проводили монокулярно, в мезопических условиях, после достижения пациентом темновой адаптации. Порог световой чувствительности определяли по стратегии 4-2. Диапазон яркости стимулов составлял 0–36 дБ. Исследуемая зона была вручную разделена на че-

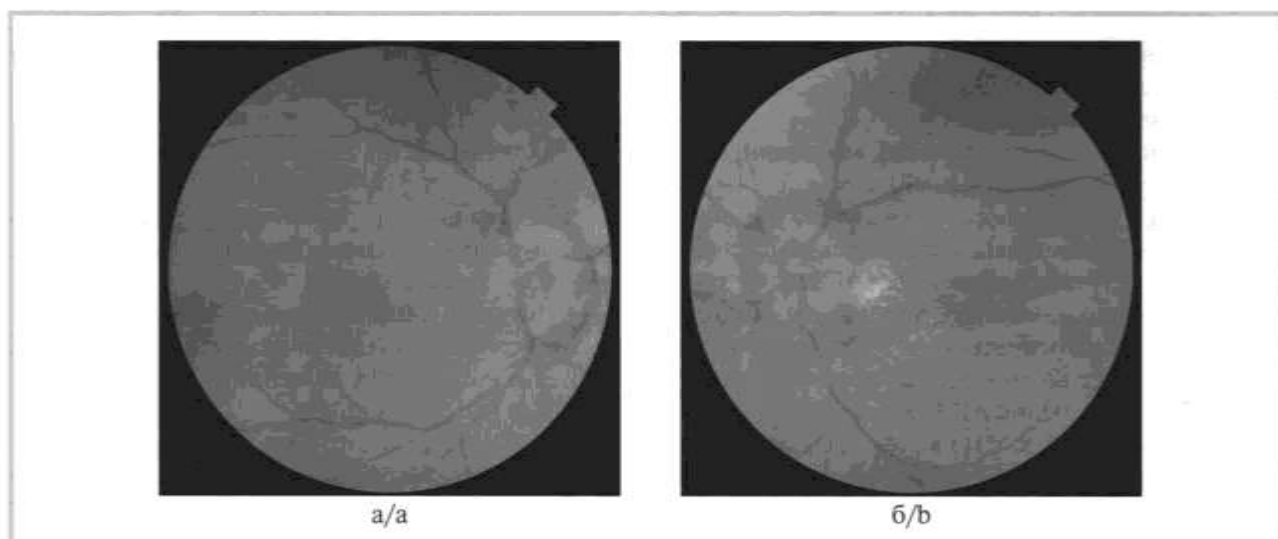


Рис. 1. Фотографии глазного дна правого (а) и левого (б) глаза пациента Д.

Билатеральная гипертоническая нейроретинопатия: отек ДЗН, очаги твердых экссудатов в зоне макулы и у границы ДЗН, интравитреальные геморрагии и мягкие «ватообразные» очаги по ходу сосудистых аркад, симптомы гипертонического ангиосклероза.

Fig. 1. Eye fundus photo of the right (a) and left (b) eye of patient D.

Bilateral hypertensive neuropathy: edematous optic nerve head, hard exudate lesions in the macular area and at the optic nerve head margin, intraretinal hemorrhages and soft cottony lesions along the course of vascular arcades, symptoms of hypertensive angiosclerosis.

тыре квадранта: верхневисочный (ВВ), нижневисочный (НВ), верхненосовой (ВН), нижненосовой (НН); зона фовеа исключалась. Каждый квадрант включал в себя 17 точек (общее количество — 68). Средний показатель световой чувствительности (MS, дБ) рассчитывали отдельно в каждом квадранте. Технические возможности прибора позволяли оценить порог световой чувствительности в каждой исследуемой точке и перенести эти данные на изображение глазного дна.

Статистическая обработка материалов исследования была проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26. Распределение всех обрабатываемых количественных показателей было близко к нормальному, поэтому применялись методы параметрического анализа, проводился расчет средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), при сравнении рассчитывался t -критерий Стьюдента. Статистическая значимость различий показателей между группами оценивалась с помощью критерия Хи-квадрат (χ^2) Пирсона. Корреляционный анализ выполняли с помощью расчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Принятый уровень значимости — $p < 0,05$. При значении p -уровня критерия меньше 0,05 признавалось статистически значимое влияние независимого фактора на разброс средних значений.

Результаты

В обследуемой группе жалобы на снижение остроты зрения обоих глаз предъявляли четыре пациента, еще у четырех пациентов были преходящие нарушения зрения (периодическое появление темных

пятен перед глазами). Большинство пациентов ($n=12$) не имели жалоб на орган зрения. Максимальная корригированная острота зрения составляла $0,83 \pm 0,18$. Внутриглазное давление было в пределах нормы ($15 \pm 2,7$ мм рт.ст.). В соответствии с классификацией ГР М.Л. Краснова при офтальмоскопии у всех пациентов с ТМА при ЗАГ диагностированы билатеральные изменения глазного дна в виде гипертонического ангиосклероза: генерализованное или локальное сужение и прямолинейный ход артериол, неравномерное расширение и извитость венул, утолщение артерикулярной стенки, симптом артериовенозного перекреста 2—3-й степени. У большинства пациентов исследуемой группы ($n=18$, 90%) обнаружены симптомы билатеральной ГР: очаги твердых экссудатов в зоне макулы, формирующие «фигуру звезды», интравитреальные геморрагии в макуле и по ходу сосудистых аркад, мягкие «ватообразные» (cotton wool) очаги в макуле и у границы диска зрительного нерва (ДЗН). У шести пациентов (30%) диагностирована гипертоническая нейроретинопатия — отек ДЗН в сочетании с симптомами ретинопатии (рис. 1).

При анализе результатов мф-ЭРГ как по кольцам, так и по квадрантам выявлено значительное нарушение топографии биопотенциала центральной зоны сетчатки у всех пациентов с ТМА при ЗАГ (рис. 2).

При усреднении исследуемых показателей мф-ЭРГ по кольцам обнаружено статистически значимое снижение плотности биопотенциала сетчатки P1 (амплитуда в расчете на угловой градус площади сетчатки, нВ/град²) у пациентов из группы ТМА, ассоциированной с ЗАГ, по сравнению с группой контроля во всех кольцах мф-ЭРГ — от фовеа до средней

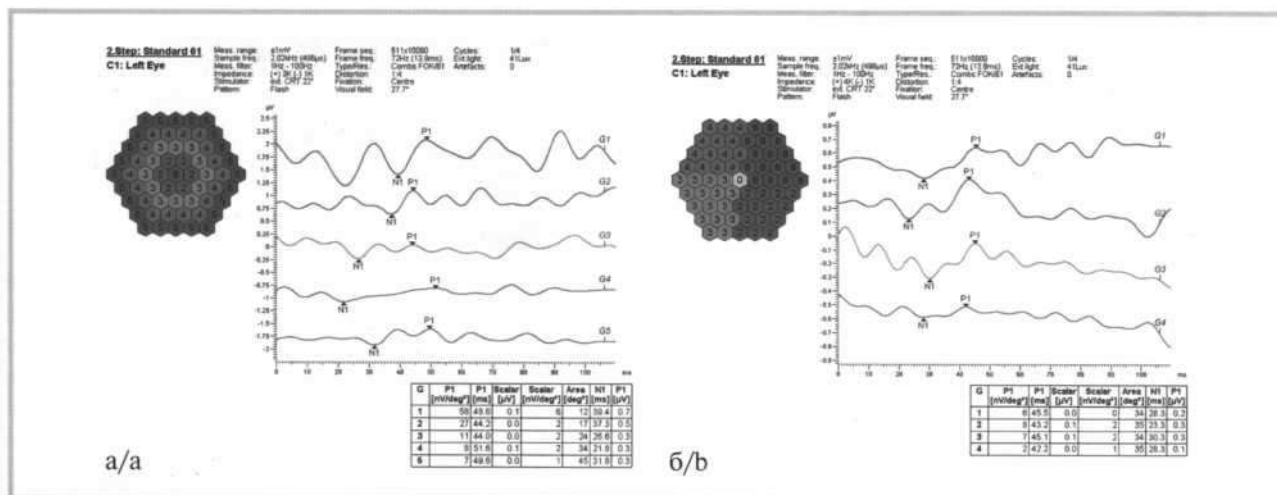


Рис. 2. Топография биоэлектрической активности сетчатки левого глаза пациента Д. по данным мф-ЭРГ.

а — анализ по кольцам; б — анализ по квадрантам. Нарушение топографии и снижение плотности ретиального биопотенциала P1 во всех кольцах и квадрантах мф-ЭРГ.

Fig. 2. Topography of bioelectric retinal activity in the left eye of patient D. according to mfERG data.

a — ring analysis; b — quadrant analysis. Disruption of the topography and decrease in the density of P1 retinal biopotential in all rings and quadrants on mfERG.

периферии (0–27,7°; $p < 0,05$). Различия латентности компонента P1 мф-ЭРГ по сравнению с группой контроля были статистически незначимы ($p > 0,05$; табл. 1).

При усреднении исследуемых показателей мф-ЭРГ по квадрантам обнаружены аналогичные изменения: статистически значимое ($p < 0,05$) снижение ретиальной плотности P1 при ТМА, ассоциированной с ЗАГ, по сравнению с группой контроля во всех квадрантах мф-ЭРГ — ВВ, НВ, ВН и НН. Различия латентности компонента P1 мф-ЭРГ были статистически незначимы во всех квадрантах мф-ЭРГ по сравнению с группой контроля ($p > 0,05$; табл. 2).

В результате анализа данных МП в исследуемой группе обнаружено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение средней световой чувствительности (дБ) во всех квадрантах исследуемого поля зрения (ВВ, НВ, ВН, НН) у пациентов с ТМА при ЗАГ по сравнению с группой контроля (табл. 3; рис. 3).

При корреляционном анализе полученных данных мф-ЭРГ, МП, лабораторных показателей и уровня АД пациентов с ТМА при ЗАГ выявлен ряд статистически значимых связей ($p < 0,05$; табл. 4).

Нарушение топографии и снижение плотности биопотенциала сетчатки по данным мф-ЭРГ при анализе как по кольцам, так и по квадрантам, а также снижение световой чувствительности по данным МП мы наблюдали даже у двух пациентов с ТМА при ЗАГ, имевших офтальмоскопические признаки гипертонического ангиосклероза сетчатки, но без ретино- и нейроретинопатии, однако провести статистический анализ не представлялось возможным из-за малого количества пациентов без ГР.

Мы провели корреляционный анализ полученных данных по квадрантам обоих методов топографического исследования функции центрального зрения

Таблица 1. Данные мф-ЭРГ (анализ по кольцам), M±SD

Table 1. mfERG data (ring analysis), M±SD

Показатель	Группа ТМА при ЗАГ, n=20	Группа контроля, n=20	p
DP1-1	119,3±31,7	152,2±29,5	0,001*
DP1-2	29,4±9,9	42,4±8,4	0,000*
DP1-3	17,7±4,2	28,2±6,2	0,000*
DP1-4	10,7±3,3	18,3±4,1	0,000*
DP1-5	6,8±2,6	10,9±1,3	0,000*
LP1-1	46,2±7,5	45,2±3,7	0,596
LP1-2	41,8±5,2	40,4±1,2	0,226
LP1-3	40,9±6,5	39,8±1,9	0,465
LP1-4	40,4±6,4	40,3±1,5	0,98
LP1-5	39,9±5,8	40,3±1,6	0,803

Примечание. Здесь и далее: n — количество пациентов; DP1 — ретиальная плотность P1 (нВ/град²); LP1 — латентность P1 (мс). Кольца: 1 — фовеа, 2 — парафовеа, 3 — перифовеа, 4 — ближняя периферия, 5 — средняя периферия. В табл. 1–3: * — статистическая значимость различий по сравнению с группой контроля при $p < 0,05$.

Таблица 2. Данные мф-ЭРГ (анализ по квадрантам), M±SD

Table 2. mfERG data (quadrant analysis), M±SD

Показатель	Группа ТМА при ЗАГ, n=20	Группа контроля, n=20	p
DP1-BB	9,1±3,3	16,9±2,9	0,000*
DP1-NB	11±3,9	17,6±4,5	0,000*
DP1-BH	11,3±3,1	17,7±2,5	0,000*
DP1-NH	12,2±2,9	19,8±2,8	0,000*
LP1-BB	41,7±6,8	40,1±1,9	0,312
LP1-NB	39,8±6,5	41,1±1,6	0,389
LP1-BH	39,7±6,4	41,4±2,2	0,259
LP1-NH	38,2±6,3	40,7±1,6	0,087

(мф-ЭРГ и МП) пациентов с ТМА при ЗАГ и обнаружили статистически значимую связь между ретиальной плотностью P1 мф-ЭРГ и средней световой чув-

Таблица 3. Данные микропериметрии, $M \pm SD$ Table 3. Microperimetry data, $M \pm SD$

Средняя световая чувствительность, MS, дБ	Группа ТМА при ЗАГ, $n=20$	Группа контроля, $n=20$	p
MS-BB	23,9 $\pm$ 4,9	29,1 $\pm$ 7,7	0,000*
MS-HB	21,9 $\pm$ 7,1	29,1 $\pm$ 0,7	0,000*
MS-BH	23,1 $\pm$ 4,4	29,2 $\pm$ 0,5	0,000*
MS-NH	21,5 $\pm$ 6,4	29,4 $\pm$ 0,4	0,000*

ствительностью в соответствующих квадрантах поля зрения (BH — $r=0,482$, $p=0,001$; NH — $r=0,516$, $p=0,001$; BB — $r=0,438$, $p=0,004$ и HB — $r=0,456$, $p=0,003$).

Обсуждение

Длительное время орган зрения однозначно рассматривали как орган-мишень при АГ, однако в рекомендациях Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ (ESH/ESC) 2003 г. глаз исключен из списка органов-мишеней [16]. Это объясняется, в первую очередь, недостаточной изученностью глазных проявлений при АГ. Позже к ассоциированным клиническим состояниям отнесены только ГР III и IV степени. Существующие клинические классификации ретинопатии при АГ основаны на офтальмоскопической картине. Однако функциональные нарушения сетчатки при АГ, выявляемые с помощью современных электроретинографических и психофизических методов исследования, предполагают наличие неманифестирующего ишемического поражения сетчатки [17]. С помощью электроретинографических методов исследования можно обнаружить начальные функциональные изменения сетчатки и прогнозировать возможные дальнейшие осложнения АГ. Так, А.М. Шамшинова и соавт. [17] разработали функциональную классификацию ГР на основании наиболее характерных изменений биоэлек-

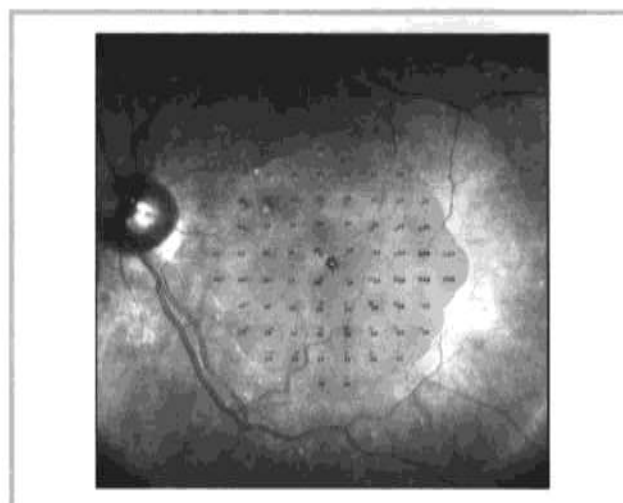


Рис. 3. Результаты микропериметрии левого глаза пациента С.

Участки снижения световой чувствительности во всех квадрантах поля зрения.

Fig. 3. Results of microperimetry in the left eye of patient S.

Areas of reduced light sensitivity are present in all quadrants of the field of vision.

трической активности по данным ЭРГ в зависимости от степени повышения АД. Использовали стандартные методы ЭРГ (общая ЭРГ, регистрация осцилляторных потенциалов, ритмическая ЭРГ), а также макулярную хроматическую ЭРГ. Авторы выделили степени повышения АГ в зависимости от наличия и выраженности функциональных нарушений сетчатки: АГ I степени — биоэлектрическая активность сетчатки сохранна, II и III степени — соответственно начальные и выраженные нарушения биоэлектрической активности сетчатки. При АГ на фоне ишемического процесса, связанного с повышением АД, изменения биогедеза сетчатки отражают метаболические нарушения и появление факторов токсичности, которые в нормальных условиях являются медиаторами, осуществляющими передачу информации по нейронам сетчатки. Авторы исследования считают, что полученные ре-

Таблица 4. Влияние некоторых клинических проявлений ТМА при ЗАГ на показатели мф-ЭРГ и микропериметрии

Table 4. The effect of some clinical manifestations of MH-associated TMA on mfERG and microperimetry findings

Показатель	САД	ДАД	Гемоглобин	Тромбоциты	ЛДГ	СКФ
DP1-1	$r=(-)0,129$ $p=0,588$	$r=(-)0,193$ $p=0,415$	$r=(-)0,589$ $p=0,006$	$r=(-)0,467$ $p=0,038$	$r=(-)0,223$ $p=0,345$	$r=0,025$ $p=0,915$
LP1-2	$r=(-)0,559$ $p=0,01$	$r=(-)0,355$ $p=0,124$	$r=(-)0,559$ $p=0,01$	$r=(-)0,265$ $p=0,258$	$r=(-)0,282$ $p=0,228$	$r=0,507$ $p=0,023$
MS-BB	$r=(-)0,702$ $p=0,001$	$r=(-)0,515$ $p=0,02$	$r=0,042$ $p=0,860$	$r=(-)0,346$ $p=0,136$	$r=(-)0,527$ $p=0,06$	$r=0,682$ $p=0,001$
MS-HB	$r=(-)0,600$ $p=0,005$	$r=(-)0,559$ $p=0,01$	$r=0,113$ $p=0,636$	$r=(-)0,219$ $p=0,354$	$r=(-)0,627$ $p=0,003$	$r=0,695$ $p=0,001$
MS-BH	$r=(-)0,677$ $p=0,001$	$r=(-)0,302$ $p=0,195$	$r=(-)0,069$ $p=0,773$	$r=(-)0,478$ $p=0,033$	$r=(-)0,457$ $p=0,043$	$r=0,624$ $p=0,003$
MS-NH	$r=(-)0,525$ $p=0,017$	$r=(-)0,194$ $p=0,413$	$r=(-)0,075$ $p=0,753$	$r=(-)0,497$ $p=0,026$	$r=(-)0,435$ $p=0,05$	$r=0,633$ $p=0,003$

Примечание. DP1-1 — ретикулярная плотность P1 (нВ/град²) в 1-м кольце мф-ЭРГ; LP1-2 — латентность P1 (мс) во 2-м кольце мф-ЭРГ; MS — средняя световая чувствительность; r — коэффициент корреляции по Спирмену; p — двусторонняя статистическая значимость коэффициента r ; жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляции при $p < 0,05$.

зультаты свидетельствуют о вовлечении сетчатки в патологический процесс при АГ, а поэтому глаз должен рассматриваться как один из основных органов-мишеней при данном заболевании.

Метод мф-ЭРГ впервые разработал (1991) и практически применил (1992) E. Sutter, используя известные в высшей математике *m*-последовательности и их свойства для создания стимула, позволяющего зарегистрировать биоэлектрический ответ в пределах центральной области сетчатки [18]. Мф-ЭРГ является объективным методом исследования топографии биоэлектрической активности центральной области сетчатки, позволяя подробно характеризовать ее электрогенез в различных зонах. Мф-ЭРГ широко применяется для топографического анализа биопотенциала центральной зоны сетчатки при различных заболеваниях глаза, в том числе при хронических и острых нарушениях кровообращения в сосудах сетчатки [7]. В происхождении основных пиков мф-ЭРГ принимают участие преимущественно *on*- и *off*-биполярные клетки, а также другие нейроны внутренних слоев сетчатки и фоторецепторы [5]. Мф-ЭРГ, таким образом, так же как и другие виды ЭРГ, отражает суммарную активность различного типа клеток сетчатки в стимулируемой области. В происхождении пика P1 предполагается доминирующее участие биполярных клеток, ядра которых находятся во внутреннем ядерном слое сетчатки. При различных сосудистых заболеваниях сетчатки развиваются ишемические процессы, ведущие к ухудшению ретинального электрогенеза. По данным мф-ЭРГ, при нарушениях кровообращения в сосудах сетчатки происходит снижение амплитуды и удлинение пиковой латентности компонентов мф-ЭРГ. Особое значение мф-ЭРГ приобретает при отсутствии офтальмоскопических изменений [7].

В научной литературе имеется небольшое количество исследований, посвященных применению мф-ЭРГ при АГ. Так, A.A. Farouk и соавт. [11] оценивали локализацию ретинальной дисфункции с помощью мф-ЭРГ при АГ у пациентов в зависимости от наличия ретинопатии. Авторы обнаружили статистически значимое снижение амплитуды компонентов M1 и P1 мф-ЭРГ у пациентов без ГР в периферических кольцах мф-ЭРГ по сравнению с группой контроля, при ГР снижение амплитуды M1 было также в центральном гексагоне. Статистически значимое увеличение латентности компонента M1 обнаружено лишь у пациентов с ГР в парацентральном и периферическом кольцах мф-ЭРГ. Авторы считают применение мф-ЭРГ полезным в ранней диагностике дисфункции сетчатки у пациентов с АГ до видимых изменений глазного дна, а показатель амплитуды мф-ЭРГ — вероятным предиктором развития ретинопатии при АГ.

F.C. Gundogan и соавт. [12] также обнаружили статистически значимое снижение амплитуды компонентов P1 в центральном и периферическом кольцах и M1 в парацентральном кольце мф-ЭРГ в отсутствии

статистически значимого увеличения их латентности при АГ I—II стадии по сравнению с группой контроля. Авторы считают, что амплитудные изменения мф-ЭРГ более чувствительны по сравнению с изменениями латентности для выявления дисфункции сетчатки при АГ. Системная гипертензия приводит к длительному сужению сосудов сетчатки и хориоидеи, при выраженном повышении уровня АД процессы сосудистой ауторегуляции нарушаются [19], что может привести к ретинальной ишемии. Уменьшение амплитуды мф-ЭРГ, вероятно, связано с ишемией сетчатки по причине нарушения кровообращения в сосудах сетчатки и/или сосудистой оболочки при системной АГ.

В нашей работе мы также обнаружили статистически значимое снижение ретинальной плотности (амплитуда в расчете на угловой градус площади сетчатки) компонента P1 мф-ЭРГ при ТМА, ассоциированной с ЗАГ, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Амплитудные изменения мф-ЭРГ имели более распространенный характер: от области фовеа до средней периферии сетчатки ($0-27,7^\circ$). Изменения латентного времени локального биопотенциала центральной зоны сетчатки в исследуемой группе по сравнению с группой контроля были статистически незначимы ($p > 0,05$). Более выраженные по сравнению с предыдущими работами распространенные изменения амплитуды мф-ЭРГ в настоящем исследовании обусловлены, по нашему мнению, тяжестью АГ, а именно — наличием ЗАГ и синдрома ТМА, с развитием у большинства пациентов (90%) гипертонической ретино- и нейроретинопатии и, вероятно, выраженным ишемическим повреждением сетчатки.

Ранее мы проводили анализ топографии биоэлектрической активности сетчатки с применением метода мф-ЭРГ при другой форме хронической ТМА — антифосфолипидном синдроме, для которого характерны симптомы ишемического поражения органа зрения в результате системного тромбообразования, обусловленного циркуляцией антифосфолипидных антител [20]. Наиболее информативным методом анализа топографии биопотенциала центральной зоны сетчатки при антифосфолипидном синдроме оказался поквadrантный анализ мф-ЭРГ, который позволил выявить нарушения электрогенеза сетчатки соответственно площади сосудистого поражения при этом заболевании. В настоящем исследовании статистическая значимость изменений ретинальной плотности компонента P1 была получена при усреднении показателей мф-ЭРГ как по кольцам, так и по квадрантам, что, по нашему мнению, при ТМА, ассоциированной с ЗАГ, может быть обусловлено более выраженными по сравнению с микроангиопатическим антифосфолипидным синдромом генерализованными функциональными изменениями сетчатки, вероятно, ишемического характера.

Другим методом топографического анализа функционального состояния зрительного анализатора при различных заболеваниях органа зрения является МП. В отличие от мф-ЭРГ, МП является субъективным психофизическим методом исследования. Количественная оценка порога светочувствительности имеет решающее значение для диагностики и последующего наблюдения многих заболеваний сетчатки, однако обычного исследования поля зрения бывает недостаточно для точной функциональной оценки макулярной патологии, особенно при нестабильной фиксации, а также при небольших локальных поражениях сетчатки [9]. МП (также известная как фундус-периметрия) обеспечивает точную топографическую корреляцию между деталями глазного дна и световой чувствительностью глаза. Она является чувствительным методом функционального исследования зрительного анализатора при АГ, позволяя выявить тонкие нарушения сетчатки, не диагностируемые с помощью офтальмоскопии или ОКТ. При гипертонической болезни и сопутствующей ишемической болезни сердца снижение светочувствительности по данным фундус-микропериметрии происходит до появления морфологических изменений по данным ОКТ [13]. При АГ в результате нарушения ретинальной микроциркуляции страдают внутренние слои сетчатки, одним из объективных клинических признаков этого повреждения являются ватообразные очаги, представляющие собой инфаркты слоя нервных волокон сетчатки. По данным J.S. Kim и соавт. [14], при нормализации АД в местах разрешившихся ватообразных пятен при наличии морфологических нарушений по данным спектральной ОКТ и отсутствии изменений на глазном дне с помощью МП можно обнаружить функциональные повреждения в виде постоянных относительных скотом. МП может быть дополнительным к стандартной автоматической периметрии тестом детального исследования макулярного поля зрения в случае необъяснимого снижения центрального зрения при АГ [15].

В исследуемой группе ТМА при ЗАГ у большинства пациентов (90%) при офтальмоскопии диагностирована билатеральная гипертоническая ретинопатия: очаги твердых экссудатов, интратретинальные геморрагии, мягкие «ватообразные» (cotton wool) очаги, отек ДЗН. При анализе данных МП мы выявили выраженное статистически значимое снижение световой чувствительности во всех исследуемых квадрантах поля зрения ($p=0,000$). Данные периметрии отражают световую чувствительность нейросенсорного аппарата глаза в целом, поэтому для определения уровня поражения зрительного анализатора необходимо сопоставление данных периметрии с результатами других методов исследования. Так, в исследовании S.K. Kasi и соавт. [15] при АГ с помощью микропериметрии была обнаружена билатеральная геминимная гемианопсия, вызванная поражением цен-

трального отдела зрительного анализатора — острым нарушением мозгового кровообращения, позднее подтвержденным данными магнитно-резонансной томографии головного мозга. В нашей работе мы выявили статистически значимую корреляционную связь между средней световой чувствительностью по данным МП и ретинальной плотностью Р1 мф-ЭРГ в соответствующих квадрантах поля зрения ($p<0,05$). Следовательно, снижение световой чувствительности при ТМА, ассоциированной с ЗАГ, обусловлено ретинальным уровнем поражения зрительного анализатора — нарушением электрогенеза сетчатки, по-видимому, имеющим ишемическую природу.

Корреляционный анализ обнаружил статистически значимую связь между средней световой чувствительностью, по данным МП, и уровнем САД, а также, частично, ДАД, что свидетельствует о значимом влиянии повышения АД на ухудшение световой чувствительности при ТМА и ЗАГ.

Активность системной ТМА, в том числе при ЗАГ, определяется уровнем ее гематологических показателей: микроангиопатической гемолитической анемии (снижением уровня гемоглобина, повышением концентрации ЛДГ сыворотки крови, ретикулоцитозом, а также появлением шистоцитов — фрагментированных эритроцитов — в мазке периферической крови) и тромбоцитопенией [21]. Наше исследование выявило статистически значимые корреляционные связи между средней световой чувствительностью в носовых и нижневисочном квадрантах поля зрения, по данным МП, и уровнем ЛДГ сыворотки крови, а также между латентностью Р1 во 2-м кольце мф-ЭРГ и уровнем гемоглобина, что указывает на ухудшение световой чувствительности и нарушение биопотенциала сетчатки при активации системной ТМА, ассоциированной с ЗАГ.

У всех пациентов обследуемой группы было выявлено нарушение функции почек: выраженное повышение уровня креатинина сыворотки крови и снижение расчетной СКФ. Обнаруженные статистически значимые корреляции между средней световой чувствительностью, по данным МП и расчетной СКФ, вероятно, указывают на единый механизм поражения почек и глаза при ТМА, ассоциированной с ЗАГ, в виде системного тромбообразования в сосудах МЦР.

Ряд обнаруженных статистически значимых корреляций (см. табл. 4) имеют парадоксальный характер и требуют дальнейших научных исследований.

Заключение

Мы полагаем, что данная работа представляет собой первое исследование функции сетчатки с использованием мф-ЭРГ и МП у пациентов с ТМА, ассоциированной с ЗАГ. Для ТМА, ассоциированной с ЗАГ, характерно статистически значимое сниже-

ние световой чувствительности центрального поля зрения, обусловленное выраженным нарушением функции сетчатки, вероятно, ишемической природы. Чувствительным показателем нарушения функции сетчатки при этом заболевании является плотность ретинального биопотенциала Р1 мф-ЭРГ. При активации системной ТМА, повышении АД и ухудшении функции почек при ЗАГ световая чувствительность глаза также снижается.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure*. 2007;16(3):135-232. <https://doi.org/10.1080/08037050701461084>
- Козловская Н.Л., Акаева М.И., Столяревский Е.С., Боброва Л.А., Бондаренко Т.В., Кучиева А.М. Тромботическая микроангиопатия, ассоциированная со злокачественной артериальной гипертензией. *Клиническая нефрология*. 2017;(1):49-56. Kozlovskaya NL, Akaeva MI, Stoljarevich ES, Bobrova LA, Bondarenko TV, Kuchieva AM. Thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension. *Klinicheskaja nefrologija*. 2017;(1):49-56. (In Russ.).
- Van Den Born BJ, Honneker UP, Koopmans RP, van Montfrans GA. Microangiopathic hemolysis and renal failure in malignant hypertension. *Hypertension*. 2005;45(2):246-251. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.0000151620.17905.ee>
- Grunwald JE, Pistilli M, Kusek JW. Association between progression of retinopathy and concurrent progression of kidney disease findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. *JAMA Ophthalmology*. 2019;137(7):767-774. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1052>
- Шамшинова А.М. *Электроретинография в офтальмологии*. М.: Медицина; 2009. Shamshinova AM. *Elektroretinografiya v oftalmologii* [Electroretinography in ophthalmology]. M.: Medika; 2009. (In Russ.).
- Кулыбышева В.С., Ронзина И.А., Гамидов А.А. Нейродегенеративные изменения сетчатки у пациентов с сахарным диабетом. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):31-37. Kulybysheva VS, Ronzina IA, Gamidov AA. Neurodegenerative changes of the retina in patients with diabetes. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2019;135(5):31-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913505131>
- Зольникова И.В., Шамшинова А.М. Мультифокальная электроретинография: происхождение и диагностическое значение. *Вестник офтальмологии*. 2005;121(3):47-50. Zol'nikova IV, Shamshinova AM. Multifocal electroretinography: the origin and diagnostic value. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2005;121(3):47-50. (In Russ.).
- Лисочкина А.Б., Нечипоренко П.А. Микропериметрия — преимущества метода и возможности практического применения. *Офтальмологические ведомости*. 2009;2(1):18-22. Lisochkina AB, Nepochorenko PA. Microperimetry — the advantages of the method and its practical capabilities. *Oftalmologicheskie vedomosti*. 2009;2(1):18-22. (In Russ.).
- Midena E. Microperimetry. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2006;81(4):183-186.
- Шелудченко В.М. Введение в мультифокальный анализ электрического биопотенциала сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2009;125(1):8-12. Sheludchenko VM. Introduction of the retinal electrical biopotential into multifocal analysis. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2009;125(1):8-12. (In Russ.).
- Farouk AA, ElHadidy R, ElSalam EA, Zedan R, Azmy R. Role of multifocal electroretinogram in assessment of early retinal dysfunction in hypertensive patients. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(3):1128-1134. <https://doi.org/10.1177/1120672120934750>
- Gundogan FC, Isilak Z, Erdurman C, Mumcuoglu T, Durukan AH, Bayraktar MZ. Multifocal electroretinogram in mild to moderate essential hypertension. *Clin Exper Hypertens*. 2008;30(5):375-384. <https://doi.org/10.1080/10641960802275148>
- Мошетова Л.К., Воробьева И.В., Дребуадзе А., Остроумова О.Д., Араблинский А.В., Дельвер Е.П., Белогуров А.А. Результаты офтальмологического мониторинга пациентов с гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2021;(2):51-57. Moshetova LK, Vorobyeva IV, Dgebuadze A, Ostroumova OD, Arablinskiy AV, Delver EP, Belogurov AA. Ophthalmological monitoring in patients with hypertension and coronary heart disease. *RMZh. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2021;(2):51-57. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-2-51-57>
- Kim JS, Maheshwary AS, Bartsch D-UG, Cheng L, Gomez ML, Hartmann K, Freeman WR. The microperimetry of resolved cotton-wool spots in eyes of patients with hypertension and diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(7):879-884. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.51>
- Kasi SK, Shahlaee A, Adam MK, Ehmann DS, Sivalingam A. Bilateral occipital pole hypertensive stroke diagnosed with macular integrity assessment (MAIA) microperimetry. *Retin Cases Brief Rep*. 2017;11(suppl 1):170-173. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000403>
- Mansia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Figard R, Germano G, Grassi G, Heagerty AM, Kjeldsen SE, Laurent S, Narkiewicz K, Ruilope L, Rynkiewicz A, Schmieder RE, Struijker Boudier HA, Zanchetti A; European Society of Hypertension; European Society of Cardiology. The 2003 Guidelines for the Management of Hypertension of the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology Comprehensive Hypertension. *Blood Pressure*. 2007;16(3):135-232. <https://doi.org/10.1080/08037050701461084>
- Шамшинова А.М., Аракелян М.А., Рогова С.Ю., Адашева Т.В., Силакова О.Л. Классификация форм гипертонической ретинопатии на основе оценки биоэлектрического потенциала сетчатки и контрастной чувствительности. *Вестник офтальмологии*. 2007;123(1):24-28. Shamshinova AM, Arakelyan MA, Rogova SYU, Adasheva TV, Silakova OL. Classification of the forms of hypertensive retinopathy on the basis of estimation of the bioelectrical retinal potential and contrast sensitivity. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2007;123(1):24-28. (In Russ.).
- Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man — I. The photopic luminance response. *Vis Res*. 1992;32(3):433-446. [https://doi.org/10.1016/0042-6989\(92\)90235-b](https://doi.org/10.1016/0042-6989(92)90235-b)
- Hayreh SS, Servais GE, Virdi PS. Fundus lesions in malignant hypertension. VI. Hypertensive choroidopathy. *Ophthalmology*. 1986;93(11):1383-1400. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(86\)33554-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(86)33554-1)
- Аветисов С.Э., Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Казарян Э.Э., Будзинская М.В. Мультифокальная электроретинография при офтальмологической симптоматике у пациентов с антифосфолипидным синдромом. *Вестник офтальмологии*. 2009;125(1):46-48. Avetisov SE, Smirnova TV, Kozlovskaya NL, Kazarian EE, Budzinskaya MV. Multifocal electroretinography in ophthalmological symptoms in patients with antiphospholipid syndrome. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2009;125(1):46-48. (In Russ.).
- Bommer M, Wölflle-Guter M, Bohl S, Kuchenbauer F. The differential diagnosis and treatment of thrombotic microangiopathies. *Deutsches Arzteblatt International*. 2018;115(19):327-334. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2018>

Поступила 05.06.2022

Received 05.06.2022

Принята к печати 23.09.2022

Accepted 23.09.2022

Терапевтические возможности стимуляции репаративного нейрогенеза у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию

© Т.Н. МАЛИШЕВСКАЯ¹, С.Ю. ПЕТРОВ¹, С.А. ПЕТРОВ², А.С. ВЛАСОВА^{2,3}, Ю.Е. ФИЛИППОВА^{2,3}, О.И. МАРКЕЛОВА¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Тюменский научный центр СО РАН», Тюмень, Россия;

³ГАУЗ ТО «Областной офтальмологический диспансер», Тюмень, Россия

РЕЗЮМЕ

У пациентов с глаукомой патогенетически снижена нейропластичность клеток сетчатки, их аксонов и нейроглиальных элементов, в том числе за счет снижения концентрации нейротрофических факторов. На фоне коронавирусной инфекции процессы повреждения усугубляются и прогрессируют, вызывая апоптоз клеток сетчатки и зрительного нерва. В связи с этим актуальной является возможность фармакологической стимуляции выработки данных пептидов за счет энергетического потенцирования функции митохондрий клеток, уменьшения выраженности оксидативного стресса, активации системы межнейронной трансдукции.

Цель исследования. Провести комплексную диагностику выраженности оксидативного стресса и выявить изменения нейропластичности и репаративной способности сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), перенесших коронавирусную инфекцию, на фоне терапии комплексным препаратом Цитофлавин.

Материал и методы. В исследование включены 40 пациентов с развитой стадией ПОУГ, компенсированной гипотониками, (средний возраст — 57,2±3,6 года), перенесшие COVID-19 средней степени тяжести от 30 до 90 дней назад. Двадцать пациентов основной группы получали терапию комплексным препаратом Цитофлавин, 20 пациентов составили группу контроля. В группах сравнения определяли концентрацию BDNF и CNTF в сыворотке крови методом твердофазного иммуноферментного анализа. Общую оценку оксидативного стресса проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Исследования функциональной активности сетчатки проводили с использованием электроретинографа Tomey ER-1000 по стандартной методике.

Результаты и обсуждение. На фоне применения комплексного препарата Цитофлавин у пациентов основной группы достоверно улучшается светочувствительность сетчатки (mD mean после лечения повысился с $-7,34 \pm 0,62$ до $-4,52 \pm 0,12$ дБ, $p > 0,001$; PSD mean снизился с $6,23 \pm 0,21$ до $4,27 \pm 0,13$ дБ, $p > 0,001$); улучшается нейронная активность сетчатки, по данным ПЭРГ (амплитуды компонентов P50 и N95 повысились с $0,92 \pm 0,04$ до $1,65 \pm 0,01$ мкВ и с $1,83 \pm 0,06$ до $2,68 \pm 0,01$ мкВ соответственно, $p > 0,001$; латентность компонентов P50 и N95 снизилась с $53,40 \pm 2,51$ до $49,37 \pm 2,22$ мс и с $112,40 \pm 5,23$ до $107,4 \pm 8,11$ мс соответственно, $p > 0,001$); повышается концентрация BDNF (с $18,65 \pm 5,32$ до $20,23 \pm 4,05$ нг/мл, $p > 0,001$) и снижается концентрация CNTF в сыворотке крови (с $3,99 \pm 0,37$ до $1,85 \pm 0,02$ пг/мл, $p > 0,001$), уменьшается выраженность оксидативного стресса (показатель оксидативного стресса снизился в 1,4 раза после лечения, $p > 0,001$) и увеличивается содержание показателей антиоксидантной защиты: показатель антиоксидантной защиты сыворотки крови повысился в 1,4 раза, концентрация супероксиддисмутазы — в 1,9 раза ($p > 0,001$), глутатионпероксидазы — в 1,4 раза ($p > 0,001$), коэнзима Q10 — в 4,5 раза ($p > 0,001$).

Выводы. Полученные данные могут использоваться для определения риска прогрессирования глаукомной оптической нейрооптикопатии у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, коронавирусная инфекция, COVID-19, SARS-CoV-2, коронавирус, постковидный синдром, нейротрофические факторы BDNF и CNTF, окислительный стресс, коэнзим Q10 (убихинон), Цитофлавин.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Малишевская Т.Н. — e-mail: malishevskoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

Петров С.Ю. — e-mail: glaucomatosis@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

Петров С.А. — e-mail: tumiki@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1566-2299>

Власова А.С. — e-mail: okula-83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6835-3393>

Филиппова Ю.Е. — e-mail: julia180592@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5035-3128>

Маркелова О.И. — e-mail: levinaoi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8090-6034>

Автор, ответственный за переписку: Малишевская Татьяна Николаевна — e-mail: malishevskoff@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Малишевская Т.Н., Петров С.Ю., Петров С.А., Власова А.С., Филиппова Ю.Е., Маркелова О.И. Терапевтические возможности стимуляции репаративного нейрогенеза у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):44–51. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902144>

Therapeutic possibilities of stimulating reparative neurogenesis in patients with glaucoma who have recovered from a coronavirus infection

© T.N. MALISHEVSKAYA¹, S.YU. PETROV¹, S.A. PETROV², A.S. VLASOVA^{2,3}, YU.E. FILIPPOVA^{2,3}, O.I. MARKELOVA¹

¹Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²Federal Research Center Tyumen Scientific Center of Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Tyumen, Russia;

³Regional Ophthalmology Clinic, Tyumen, Russia

ABSTRACT

In patients with glaucoma, the neuroplasticity of retinal cells, their axons and neuroglial elements is pathogenetically reduced, including due to a decrease in the concentration of neurotrophic factors. Coronavirus infections contribute to the damage processes, causing apoptosis of retinal and optic nerve cells. In this regard, the possibility of pharmacological stimulation of the production of these peptides through energy potentiation of the cell mitochondria function, reduction of oxidative stress severity and activation of interneuronal transduction system becomes relevant.

Purpose. This study aimed to conduct a comprehensive diagnosis of the severity of oxidative stress, identify changes in the neuroplasticity and reparative ability of the retina in patients with primary open-angle glaucoma (POAG) who have recovered after a coronavirus infection, and are undergoing therapy with the complex drug Cytoflavin.

Material and methods. The study included 40 patients (mean age 57.2±3.6 years) with advanced POAG compensated by hypotensive agents; all of them recovered from moderate Covid-19 30 to 90 days prior to inclusion in the study. Twenty patients of the main group received therapy with the complex drug Cytoflavin, 20 other patients comprised the control group. In the comparison groups, the concentration of BDNF and CNTF in blood serum (SC) was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Overall assessment of oxidative stress was done by high performance liquid chromatography. Studies of the functional activity of the retina were performed using the Tomey EP 1000 electroretinograph according to the standard method.

Results and discussion. Retinal photosensitivity significantly improved in patients of the main group taking the complex drug Cytoflavin (mD mean after treatment increased from -7.34±0.62 dB to -4.52±0.12 dB ($p>0.001$), PSD mean decreased from 6.23±0.21 dB to 4.27±0.13 dB ($p>0.001$)); the neural activity of the retina improved according to PERG (the amplitudes of the P50 and N95 components increased from 0.92±0.04 μ V to 1.65±0.01 μ V and from 1.83±0.06 μ V to 2.68±0.01 μ V, respectively ($p>0.001$), the latency of the P50 and N95 components decreased from 53.40±2.51 ms to 49.37±2.22 ms and from 112.40±5.23 ms to 107.4±8.11ms, respectively ($p>0.001$); the concentration of BDNF increased (from 18.65±5.32 ng/ml to 20.23±4.05 ng/ml ($p>0.001$)) and the concentration of CNTF in the blood serum decreased (from 3.99±0.37 pg/ml to 1.85±0.02pg/ml ($p>0.001$)), the severity of oxidative stress decreased (the indicator of oxidative stress decreased by 1.4 times after treatment ($p>0.001$)) and the content of antioxidant protection indicators increased: the indicator of antioxidant protection of blood serum increased by 1.4 times, the concentration of superoxide dismutase — by 1.9 times ($p>0.001$), glutathione peroxidase — by 1.4 times ($p>0.001$), coenzyme Q10 — by 4.5 times ($p>0.001$).

Conclusion. The obtained data can be used to determine the risk of progression of glaucomatous optic neuropathy in patients with glaucoma who have had a coronavirus infection.

Keywords: primary open-angle glaucoma, coronavirus infection, COVID-19, SARS-CoV-2, coronavirus, neurotrophic factors BDNF and CNTF, post-COVID syndrome, oxidative stress, coenzyme Q10 (ubiquinone), Cytoflavin.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Malishevskaya T.N. — e-mail: malishevskoff@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3679-8619>

Petrov S.Yu. — e-mail: glaucomatosis@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6922-0464>

Petrov S.A. — e-mail: tumiki@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1566-2299>

Vlasova A.S. — e-mail: okula-83@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6835-3393>

Filipova Yu.E. — e-mail: julia180592@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5035-3128>

Markelova O.I. — e-mail: levinaoi@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8090-6034>

Corresponding author: Malishevskaya T.N. — e-mail: malishevskoff@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Malishevskaya TN, Petrov SYu, Petrov SA, Vlasova AS, Filipova YuE, Markelova OI. Therapeutic possibilities of stimulating reparative neurogenesis in patients with glaucoma who have recovered from a coronavirus infection. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):44–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902144>

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19), вызываемая вирусом SARS-CoV-2 и приведшая к развитию в 2020 г. пандемии в масштабе всей планеты, стала одним из самых серьезных вызовов для мирового сообщества и систем здравоохранения всех стран в обозримой исторической перспективе [1, 2]. И если сначала максимальное внимание уделялось лечению основного заболевания, то сегодня мы знаем о болезни и ее последствиях гораздо больше. В частности, в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) внесен так называемый

постковидный синдром (Post COVID-19 condition) [3], с которым сталкиваются до 20% пациентов. Пациентам после перенесенного COVID-19 требуется полное и комплексное восстановление [2–4].

COVID-19 широко известен как заболевание, вызывающее респираторную дисфункцию, однако оно также связано с массой внелегочных проявлений, таких как нарушение свертываемости крови, дисфункция миокарда и аритмия, острый коронарный синдром, острая почечная недостаточность, желудочно-кишечные расстройства, гепатоцеллюлярные

повреждения, гипергликемия и кетоз, неврологические и глазные заболевания [5–10]. Помимо непосредственного влияния на слизистую оболочку глаза, коронавирус может вызывать микрососудистые повреждения сетчатки и зрительного нерва, становясь причиной развития гипоксии и ишемии, приводящих к апоптозу и гибели нейрональных клеток и глии [11, 12]. Нельзя исключать и нейротоксическое влияние некоторых лекарственных препаратов, применяемых для лечения COVID-19 [13].

Сетчатка чрезвычайно чувствительна к повреждению свободных радикалов из-за относительно небольшой общей антиоксидантной способности. Поврежденные нейроны сетчатки имеют довольно ограниченную энергезависимую способность к репаративной регенерации и очень подвержены влиянию таких состояний, как нейрональная гипоксия, окислительный стресс и воздействию эндотоксинов. Нейропластичность имеет огромное значение для восстановления нарушенных функций. Нейротрофические факторы BDNF и CNTF являются маркерами степени деструкции и репаративных процессов в нервной ткани. Они регулируют жизне-способность и дифференцировку нейронов, контролируют нейрональную и глиальную активность, увеличивают продолжительность жизни клеток сетчатки, стимулируют аксональный рост и развивают новые межнейрональные связи [14].

У пациентов с глаукомой патогенетически снижена нейропластичность клеток сетчатки, их аксонов и нейроглиальных элементов, в том числе за счет снижения концентрации нейротрофических факторов [15, 16]. На фоне коронавирусной инфекции процессы повреждения усугубляются и прогрессируют, вызывая необратимую гибель (апоптоз) клеток сетчатки и зрительного нерва [17].

Для повышения толерантности к гипоксии используют метод фармакологической коррекции сукцинатами, позволяющий быстро мобилизовать ресурсы организма, повысить его устойчивость к гипоксии, уменьшить признаки астенизации. Сукцинаты поступают в митохондрии для окисления в цикле Кребса по сукцинат-дегидрогеназному пути, устойчивому к условиям гипоксии, что приводит к дополнительной генерации аденозинтрифосфата, облегчают отдачу гемоглобином кислорода. Применение сукцинатов в качестве медикаментозной поддержки способствует повышению утилизации кислорода тканями и быстрой мобилизации ресурсов организма при гипоксии в условиях инфекции COVID-19 [18].

Одним из препаратов данной группы с доказанным терапевтическим эффектом в постковидном периоде является препарат «Цитофлавин» (ООО «НТФФ "Полисан"», Россия), в состав которого входят активные вещества: янтарная кислота (0,3 г), инозин (0,05 г), никотинамид (0,025 г) и рибофлавин (0,005 г) [18–20].

В контексте рассматриваемой проблемы Цитофлавин способен оказывать как антиоксидантное (за счет поддержания системы глутатиона), так и противогипоксическое действие (за счет флавиновых ферментов).

Цель исследования — провести комплексную диагностику выраженности оксидативного стресса и выявить изменения нейропластичности и репаративной способности сетчатки у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ), перенесших коронавирусную инфекцию, по концентрации нейротрофических факторов в сыворотке крови BDNF — мозгового нейротрофического фактора (brain-derived neurotrophic factor) и CNTF — цилиарного нейротрофического фактора (ciliary neurotrophic factor) на фоне терапии комплексным препаратом «Цитофлавин».

Материал и методы

В ходе проспективного рандомизированного исследования наблюдалось 40 пациентов (средний возраст — $57,2 \pm 3,6$ года) с развитой стадией ПОУГ с компенсированным внутриглазным давлением (ВГД), перенесших коронавирусную инфекцию средней степени тяжести и получавшие этиотропную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями Минздрава России по лечению новой коронавирусной инфекции (COVID-19). У всех пациентов регистрировалось поражение легких средней степени тяжести: более трех очагов уплотнения по типу матового стекла (<3 см по максимальному диаметру), по результатам компьютерной томографии органов грудной клетки. Давность перенесенного SARS-CoV-2 варьировала от 30 до 90 дней с момента выздоровления.

Критерии включения: лабораторно подтвержденный перенесенный COVID-19; наличие ПОУГ развитой стадии с компенсированным ВГД; срок перенесенной коронавирусной инфекции до начала исследования — 1–3 мес; возраст пациентов от 55 до 60 лет; наличие перенесенной пневмонии средней степени тяжести; наличие подписанного информированного согласия пациента на сбор и передачу медицинских данных и их обработку в научно-исследовательских целях.

Критерии не включения: ПОУГ начальной, далекозависшей, терминальной стадии, некомпенсированное ВГД, ОРВИ или COVID-19 в острой стадии заболевания; перенесенная тяжелая пневмония, потребность в искусственной вентиляции легких; воспалительные и дегенеративные заболевания органа зрения, декомпенсированные соматические заболевания, онкологические заболевания, дегенеративные заболевания ЦНС; индивидуальная непереносимость препарата «Цитофлавин».

Все пациенты получали фиксированную комбинацию аналога простагландина латанопрост

и бета-адреноблокатора тимолола малеат 0,5% (Ксалаком) 1 раз в день вечером.

У всех пациентов помимо стандартного офтальмологического исследования регистрировали паттерн электроретинограммы (ПЭРГ), характеризующей функцию макулярной области (P50) и ганглиозных клеток сетчатки (N95), с помощью электроретинографа Tomey EP-1000 (Tomey, Япония—Германия) по стандартной методике согласно рекомендациям Международного общества клинических электрофизиологов зрения (ISCEV). Концентрацию BDNF и CNTF в сыворотке крови определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием наборов Human BDNF Immunoassay и Human CNTF Immunoassay фирмы R&D Systems (США). Оценку оксидативного стресса (ОС) и общей антиоксидантной способности сыворотки (АОС) проводили методом высокоскоростной жидкостной хроматографии с использованием наборов реагентов «ТБК-АГАТ» (производство ООО «Агат-Мед», Россия), Per Ox (TOS/TOC) Kit и Im AnOx (TAS/TAC) Kit (Immunodiagnostik, Германия). Выраженность ОС оценивали по интегральному показателю — количеству пероксидов в сыворотке крови и малонового диальдегида в плазме (МДА_{из}). АОС выражалась в микромольях (мкмоль) разложившейся антиоксидантами перекиси на литр сыворотки и определялась по формуле с использованием стандарта. Кроме того, была изучена активность ферментного звена антиоксидантной защиты организма: супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы цельной крови (ГПО) и одного из основных компонентов дыхательной цепи митохондрий, обеспечивающего энергетический обмен клеток, — коэнзима Q10 (убихинона) по стандартным методикам.

Пациенты методом случайной выборки были разделены на две группы, сопоставимые по возрасту, стадиям глаукомы, показателям оксидативного стресса и антиоксидантной защиты, уровню нейротрофических факторов в сыворотке крови. Двадцать пациентов основной группы получали терапию комплексным препаратом «Цитофлавин» по схеме: внутривенное капельное введение раствора в объеме 10 мл в 200 мл 0,9% изотонического раствора натрия хлорида ежедневно, на курс 10 дней, затем амбулаторно перорально по 2 таблетки 2 раза в сутки в течение 25 дней (100 таблеток на курс лечения). Еще 20 пациентов выступили в качестве контрольной группы. После окончания лечения (через 1 мес) и спустя 3 мес в группах сравнения повторяли стандартное офтальмологическое обследование, электрофизиологические и лабораторные исследования.

Данные описательной статистики протяженных переменных представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Для оценки статистической значимости различий между группами использовали *t*-критерий Стьюдента—Фишера. Для всех

проведенных анализов различия считались достоверными при двустороннем уровне значимости $p < 0,05$.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с помощью программ для статистического анализа Statistica 10,0 и IBM SPSS Statistics 21.0.

Результаты и обсуждение

Пациенты групп сравнения были сопоставимы по клинко-демографическим параметрам и не имели достоверных различий перед началом лечения (1-й визит). Клиническая характеристика пациентов групп сравнения представлена в табл. 1.

При анализе основных функциональных периметрических индексов и электрофизиологических характеристик отмечено изменение порогов световой чувствительности по данным статической автоматической периметрии и изменение времени кульминации и амплитуды комплексов P50 и N95 ПЭРГ у пациентов обеих групп сравнения.

Изначально индивидуальные значения BDNF колебались в диапазоне от 0,89 до 36,14 нг/мл, его среднее значение составило в основной группе $18,65 \pm 5,32$ нг/мл, в контрольной группе — $18,24 \pm 3,17$ нг/мл при контрольном популяционном значении 27,79 нг/мл (концентрация, определенная в сыворотке 33 здоровых доноров фирмой — производителем лабораторного набора, R&D Systems, Inc.) [21]. Следовательно, можно сделать вывод, что у больных с ПОУГ в постковидном периоде имеется недостаточность механизмов нейротрофической защиты. Эта недостаточность может обуславливать особую чувствительность нейронов зрительной системы больных ПОУГ к повреждению как воспалительному, так и дегенеративному, и низкую способность нервных структур к восстановлению.

Индивидуальные значения CNTF у пациентов групп сравнения колебались в диапазоне от 0,34 до 4,6 пг/мл, его среднее значение в основной группе составило $3,99 \pm 0,37$ пг/мл и в контрольной группе — $18,24 \pm 3,17$ пг/мл. Считается, что в норме у здоровых людей эндогенный CNTF в сыворотке крови не экспрессируется, согласно данным, представленным фирмой-производителем лабораторного набора (R&D Systems, Inc.), полученным при определении этого нейротрофина в сыворотке 34 здоровых доноров [22]. Таким образом, исследование показывает, что у больных с ПОУГ после коронавирусной инфекции данный нейротрофический фактор активизируется. Вероятно, это можно объяснить тем, что CNTF, являющийся нейротрофином внутриклеточной локализации, высвобождается при повреждении и является молекулой, обеспечивающей трофику и поддержку нейронов после повреждения. В сыворотке крови он, возможно, появляется вследствие повреждения нервной ткани, свободно проникая через гематоэнцефалический барьер вследствие

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов групп сравнения

Table 1. Clinical characteristics of study patients by groups

Показатель	Основная группа, n=20	Контрольная группа, n=20	P, χ^2
Возраст, лет	57,21 $\pm$ 2,02	56,98 $\pm$ 3,71	0,211
Пол (мужской/женский), %	40/60	38/62	0,301
Давность COVID-19, дней	58,61 $\pm$ 4,72	59,00 $\pm$ 3,43	0,437
ВГД среднее, мм рт.ст.	14,75 $\pm$ 1,17	14,41 $\pm$ 1,31	0,541
mD mean, дБ	-7,34 $\pm$ 0,62	-7,67 $\pm$ 0,47	0,860
PSD mean, дБ	6,23 $\pm$ 0,21	6,17 $\pm$ 0,32	0,711
P50 амплитуда, мкВ	0,92 $\pm$ 0,04	0,89 $\pm$ 0,05	0,404
P50 латентность, мс	53,40 $\pm$ 2,51	52,91 $\pm$ 2,22	0,423
N95 амплитуда, мкВ	1,83 $\pm$ 0,06	1,87 $\pm$ 0,02	0,521
N95 латентность, мс	112,40 $\pm$ 5,23	111,98 $\pm$ 5,71	0,221
BDNF, нг/мл	18,65 $\pm$ 5,32	18,24 $\pm$ 3,17	0,695
CNTF, пг/мл	3,99 $\pm$ 0,37	4,11 $\pm$ 0,31	0,535
ОС _{tot} , мкмоль/л	492,61 $\pm$ 58,65	501,32 $\pm$ 125,27	0,891
АОС _{tot} , мкмоль/л	153,09 $\pm$ 22,12	155,51 $\pm$ 17,02	0,695
МДА _{tot} , нмоль/мл	4,27 $\pm$ 1,17	4,09 $\pm$ 2,24	0,711
СОД _{tot} , нмоль/мл	110,23 $\pm$ 24,22	111,12 $\pm$ 35,07	0,428
ГПО _{ox} , ед/л	5391 $\pm$ 623,00	5377,5 $\pm$ 645,53	0,341
Коэнзим Q10, мг/л	0,24 $\pm$ 0,03	0,26 $\pm$ 0,08	0,811

повышения его проницаемости, которое, возможно, вызвано коронавирусной инфекцией.

Средние концентрации BDNF и CNTF в крови у пациентов групп сравнения не имели гендерных различий ($p=0,452$ и $p=0,314$) и не зависели от возраста ($r=0,18$, $p=0,512$ и $r=0,05$, $p=0,231$).

Интегральный показатель ОС в основной и контрольной группах составил 492,61 $\pm$ 58,65 и 501,32 $\pm$ 125,27 мкмоль/л соответственно, что позволяет говорить о крайне высоком напряжении перекисного окисления липидов с накоплением пероксидов у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию. Согласно данным, рекомендованным производителями наборов реагентов Per Ox (TOS/TOC) Kit (фирма Immunodiagnostik, Германия), ОС считается низким при значении показателя менее 180 мкмоль/л, средним — в диапазоне от 180 до 310 мкмоль/л, высоким — более 310 мкмоль/л.

В основной и контрольной группах нами выявлена низкая антиоксидантная способность сыворотки крови — 153,09 $\pm$ 22,12 и 155,51 $\pm$ 17,02 мкмоль/л соответственно. Согласно данным, рекомендованным производителями наборов, при показателе менее 280 мкмоль/л говорят о низкой АОС; при показателе в диапазоне от 280 до 320 мкмоль/л — о средней АОС; более 320 мкмоль/л — о высокой АОС.

О выраженных процессах перекисного окисления липидов с накоплением недоокисленных продуктов свидетельствует повышение уровня МДА_{tot} у пациентов групп сравнения. Референсное значение этого показателя у здоровых лиц колеблется в диапазоне 0,45–1,70 нмоль/л. Результаты нашего исследования показали превышение этого показателя в 2,5 раза в основной и в 2,4 раза в контрольной группе пациентов с глаукомой в постковидном периоде.

Параметры антиоксидантной защиты в сыворотке крови исследуемых пациентов: активность СОД, ответственной за обезвреживание синглетного кислорода; ГПО, участвующей в утилизации липидных гидропероксидов, — значительно снижены по сравнению с референсными значениями этих показателей [23].

Коэнзим Q10 (убихинон) улучшает продукцию энергии в митохондриях, шунтирует дефектные компоненты дыхательной цепи и уменьшает эффекты оксидативного стресса. Его основные функции — коферментная и антиоксидантная [24]. Особенностью данного эндогенного антиоксиданта является его способность постоянно и самостоятельно восстанавливать свою антиоксидантную активность. Результаты нашего исследования показали значительное снижение данного показателя у пациентов с глаукомой после перенесенного COVID 19: в основной группе — 0,24 $\pm$ 0,03 мг/л, в контрольной группе — 0,26 $\pm$ 0,08 мг/л, что в 4–6 раз ниже индивидуальной возрастной нормы. Таким образом, у пациентов с ПОУГ в постковидном периоде затруднена реализация антиоксидантной и коферментной функций коэнзима Q10 вследствие дефицита самого кофермента и нарушения его антиоксидантной способности. Это может быть объяснено агрессивной медикаментозной терапией при COVID-19 и способностью коэнзима Q10 «уменьшать» токсичность лекарств, оказывающих нежелательное ингибирующее действие на дыхательную цепь митохондрий, в которых осуществляется перенос электронов между коэнзимом Q10 и другими электронными переносчиками.

Терапия комплексным препаратом «Цитофлавин» оказывает положительное действие на течение ПОУГ в постковидном периоде, улучшая функциональное

Таблица 2. Динамика клинико-функциональных и лабораторных показателей на фоне лечения комплексным препаратом «Цитофлавин»
Table 2. Changes in clinical, functional and laboratory indicators observed in patients taking the complex drug Cytoflavin

Показатель	Основная группа, n=20			P_{1-2}	Контрольная группа, n=20			P_{1-2}
	до лечения	после лечения	через 3 мес		до лечения	после лечения	через 3 мес	
SAP mD mean, дБ	-7,34±0,62	-4,52±0,12	-4,63±0,31	>0,001	-7,67±0,47	-7,58±0,11	-8,03±0,31	0,231
SAP PSD mean, дБ	6,23±0,21	4,27±0,13	5,62±0,57	>0,001	6,17±0,32	6,41±0,64	7,66±0,18	0,134
P50 амплитуда, мкВ	0,92±0,04	1,65±0,01	1,14±0,02	>0,001	0,89±0,05	0,86±0,08	0,77±0,08	0,522
P50 латентность, мс	53,40±2,51	49,37±2,22	51,14±1,71	>0,001	52,91±2,22	53,00±3,51	53,56±6,54	0,230
N95 амплитуда, мкВ	1,83±0,06	2,68±0,01	2,00±0,07	>0,001	1,87±0,02	1,74±0,07	1,00±0,01	0,856
N95 латентность, мс	112,40±5,23	107,4±8,11	110,6±7,13	>0,001	111,98±5,71	110,08±9,16	112,9±8,38	0,200
BDNF, нг/мл	18,65±5,32	20,23±4,05	20,14±5,15	>0,001	18,24±3,17	18,35±1,43	17,01±1,51	0,231
CNTF, пг/мл	3,99±0,37	1,85±0,02	1,88±0,11	>0,001	4,11±0,31	3,76±0,28	3,03±0,09	0,102
OC _{инт} , мкмоль/л	492,61±58,65	348,71±36,14	359,51±44,09	>0,001	501,32±125,27	526,1±88,11	521,2±63,25	0,005
AOC _{инт} , мкмоль/л	153,09±22,12	218,11±38,21	203,58±42,54	>0,001	155,51±17,02	133,24±17,0	130,29±30,0	>0,001
МДА _{инт} , нмоль/мл	4,27±1,17	3,35±1,15	3,17±0,06	>0,001	4,09±2,24	4,23±1,21	4,66±1,41	0,125
СОД _{инт} , нмоль/мл	110,23±24,22	205,23±52,08	187,05±18,32	>0,001	111,12±35,07	110,12±21,0	100,18±31,2	0,324
ГПО _{инт} , ед/л	5391±623,00	7791,22±623,0	7312,01±144,3	>0,001	5377,5±645,53	5002,5±325,0	4927,1±294,2	>0,001
Коэнзим Q10	0,24±0,03	1,09±0,08	1,12±0,02	>0,001	0,26±0,08	0,42±0,01	0,58±0,07	0,051

состояние сетчатки и ее нейронную активность, уменьшая риск оксидативного стресса и нейродегенерации как факторов прогрессирования заболевания. Динамика клинико-функциональных и лабораторных показателей на фоне лечения комплексным препаратом «Цитофлавин» представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, у пациентов основной группы на фоне лечения достоверно улучшается функциональное состояние сетчатки и ее электрофизиологическая активность, что проявляется в повышении светочувствительности сетчатки по данным периметрических индексов и увеличении нейронной активности ганглиозных клеток сетчатки по данным ПЭРГ.

Отмечена положительная динамика концентраций BDNF и CNTF в сыворотке крови у пациентов основной группы сразу после лечения с плавным регрессом к концу 3-го месяца наблюдения. Показатель BDNF достоверно повысился, а CNTF достоверно снизился, хотя данные показатели не достигли референсных значений, указываемых фирмой-производителем лабораторных наборов (R&D Systems, Inc.) [21, 22]. Эффект сохраняется в течение 3 мес от начала лечения. В контрольной группе не наблюдали достоверного изменения показателей, что может свидетельствовать об истощении ресурса эндогенного нейротрофического потенциала в постковидном периоде. Однако медленное снижение концентрации CNTF у пациентов контрольной группы может свидетельствовать о физиологическом уменьшении дегенеративных процессов вследствие коронавирусной инфекции и восстановлении клеточных структур в реабилитационном периоде.

Динамика изменений концентрации нейротрофических факторов в группах сравнения на фоне лечения представлена на рис. 1 и 2.

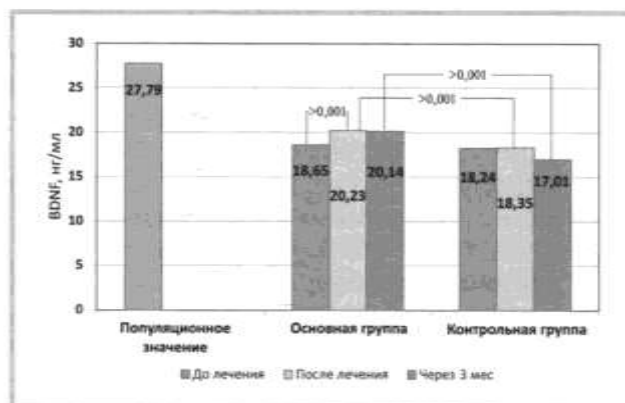


Рис. 1. Динамика изменений концентрации BDNF в группах сравнения до лечения, после окончания лечения (через 1 мес) и через 3 мес после лечения.

Fig. 1. Changes in the concentration of BDNF in the comparison groups before treatment, after the end of treatment (one month), and three months after treatment.

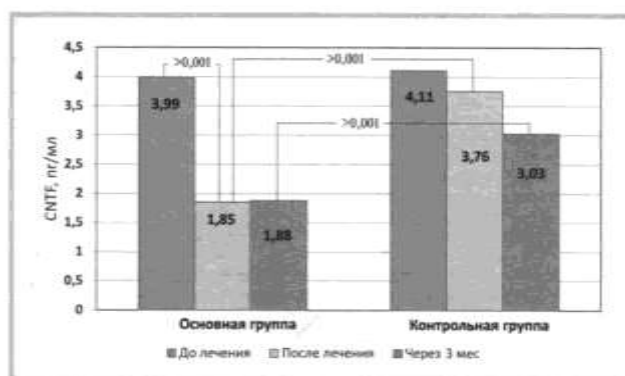


Рис. 2. Динамика изменений концентрации CNTF в группах сравнения до лечения, после окончания лечения (через 1 мес) и через 3 мес после лечения.

Fig. 2. Changes in the concentration of CNTF in the comparison groups before treatment, after the end of treatment (one month), and three months after treatment.

Таким образом, получен положительный опыт применения комплексного препарата «Цитофлавин» у пациентов с ПОУГ после перенесенной коронавирусной инфекции. Данные, полученные в настоящем исследовании, согласуются с результатами других наблюдений положительного влияния Цитофлавина на последствия коронавирусной инфекции [18–20] и открывают новые перспективы по улучшению реабилитационного прогноза у пациентов с ПОУГ в постковидный период.

Ограничения данного исследования. Авторами не исследована группа пациентов с глаукомой, не болевших новой коронавирусной инфекцией, с учетом доказанного в многочисленных публикациях оксидативного стресса и изменения концентрации нейротрофических факторов в биологических жидкостях у пациентов с глаукомой [16, 25–27]. Однако во всех этих работах референсные значения нормы нейротрофических факторов у добровольцев без глаукомы значительно различались. Это можно объяснить различными реактивами фирм-производителей и разными единицами измерения. Поэтому мы посчитали возможным привести референсные значения показателей фирмы-производителя именно по той методике, по которой мы проводили исследование. Такой дизайн исследования позволил сделать вывод, что у пациентов с глаукомой, перенесших ковид, показатели значительно отличаются от референсных значений и на фоне лечения отмечается положительная динамика.

С учетом генерализованного характера ковидной инфекции и влияния на антиоксидантный статус местного гипотензивного лечения [28] нами было проведено исследование концентрации нейротрофических факторов и продуктов перекисного окисления в сыворотке крови, а не в слезной жидкости и влаге передней камеры.

Выводы

1. Для больных с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию, характерна исходная недостаточность мозгового нейротрофического фактора,

что проявляется низкой по сравнению с популяционным уровнем его концентрацией в сыворотке крови, не сопряженной с полом и возрастом.

2. Цилиарный нейротрофический фактор, отсутствующий в свободных средах в норме, экспрессируется у пациентов с глаукомой, перенесших коронавирусную инфекцию, что свидетельствует о выраженном повреждении клеток и клеточных барьеров и стимуляции репаративного нейrogenеза. Цилиарный нейротрофический фактор можно рассматривать у пациентов с ПОУГ в постковидном периоде как биомаркер патологического процесса, отражающий степень активности деструктивного процесса.

3. Для пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, характерны выраженный оксидативный стресс и недостаточная антиоксидантная способность, которая проявляется в накоплении пероксидов и снижении уровня эндогенных антиоксидантов.

4. Терапевтические стратегии, базирующиеся на принципах энергетической коррекции сукцинатсодержащим препаратом «Цитофлавин», позволяют активизировать защитные механизмы, повышающие резистентность нейронов сетчатки к оксидативному стрессу за счет активации собственных антиоксидантных систем в условиях дисбаланса нейротрофических факторов.

5. Терапия комплексным препаратом «Цитофлавин» оказывает положительное действие на течение ПОУГ в постковидном периоде, улучшая функциональное состояние сетчатки и ее нейронную активность, уменьшая риск прогрессирования заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Т.М.

Сбор и обработка материала: Ю.Ф., А.В.

Написание текста: Т.М.

Редактирование: Т.М., С.Ю.П., С.А.П., О.М.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Хронология действий ВОЗ по борьбе с COVID-19. Listings of WHO's response to COVID-19 (In Russ.). <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline>
2. Шелканов М.Ю., Попова А.Ю., Дедков В.Г., Акимкин В.Г., Малеев В.В. История изучения и современная классификация коронавирусов (Nidovirales: Coronaviridae). *Инфекция и иммунитет*. 2020;10(2): 221–246. Shchelkanov MYu, Popova AYU, Dedkov VG, Akimkin VG, Maleev VV. History of investigation and current classification of coronaviruses (Nidovirales: Coronaviridae). *Russian Journal of Infection and Immunity*. 2020; 10(2):221–246. (In Russ.). <https://doi.org/10.15789/2220-7619-HOI-1412>
3. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): an integrative classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>
4. Рекомендации для поддержки самостоятельной реабилитации после болезни, вызванной COVID-19. Всемирная организация здравоохранения, Европейское региональное бюро; 2020;28. Recommendations to support self-rehabilitation after illness caused by COVID-19. World Health Organization, Regional Office for Europe. 2020;28. (In Russ.). <https://mediker.kz/covid-19/100129/>
5. Прилуцкий А.С. Коронавирусная болезнь 2019. Часть I: характеристика коронавируса, эпидемиологические особенности. *Вестник гигиены и эпидемиологии*. 2020;24(1):77–86.

- Prihutskiy AS. Coronavirus disease 2019. Part 1: coronavirus characteristic, epidemiological features. *Vestnik of Hygiene and Epidemiology*. 2020;24(1):77-86. (In Russ.).
6. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188] Published 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/3-Investigations-and-referral>
 7. Рекомендации ВОЗ. WHO recommendations (In Russ.). https://www.euro.who.int/_data/assets/pdf_file/0008/436355/strengthening-health-systems-response-COVID-19-technical-guidance-1-rus.pdf?ua=1, documents-detail/covid-19-and-neds
 8. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(1):7-14. Neroyev VV, Kiseleva TN, Eliseeva EK. Ophthalmological aspects of coronavirus infections. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(1):7-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14>
 9. Нероев В.В., Кричевская Г.И., Балашиха Н.В. COVID-19 и проблемы офтальмологии. *Российский офтальмологический журнал*. 2020;13(4):99-104. Neroyev VV, Krichevskaya GI, Balashikina NV. COVID-19 and problems of ophthalmology. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(4):99-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-4-99-104>
 10. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лощкарева А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):118-123. Maychuk DYU, Atlas SN, Loshkareva AO. Ocular manifestations of coronavirus infection COVID-19 (clinical observation). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Ophthalmology*. 2020;136(4):118-123. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ophthalma2020136041118>
 11. Wu Y, Wu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other viruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:1822. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
 12. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutierrez-Ocampo E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systemic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101623. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2020.101623>
 13. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Усачева Ю.В. и др. Разработки отечественных оригинальных генно-инженерных биологических препаратов для лечения иммуноопосредованных ревматических заболеваний. *Научно-практическая ревматология*. 2017;55(2):201-210. Nasonov EL, Mazurov VI, Usacheva YuV, et al. Developments of Russian original biological agents for the treatment of immune inflammatory rheumatic diseases. *Rheumatology Science and Practice*. 2017;55(2):201-210. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-201-210>
 14. Sahay A S, Jadhav AT, Sundrani DP, Wagh GN, Joshi SR. Differential expression of nerve growth factor (NGF) and brain derived neurotrophic factor (BDNF) in different regions of normal and preeclampsia placentae. *Clin. Exp. Hypertens*. 2019;14:1-5. <https://doi.org/10.1080/10641963.2019.1665677>
 15. Igarashi T, Nakamoto K, Kobayashi M, et al. Serum brain-derived neurotrophic factor in glaucoma patients in Japan: an observational study. *J Nippon Med Sch*. 2021;87(6):339-345. https://doi.org/10.1272/jnms.JNMS.2020_87-605
 16. Шпак А.А., Гехт А.Б., Дружкова Т.А., Козлова К.И., Гуляева Н.В. Нейротрофические факторы у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой и катарактой. Сообщение 2. Нейротрофический фактор головного мозга. *Офтальмохирургия*. 2018;(4):46-51. Shpak AA, Gueht AB, Druzhkova TA, Kozlova KI, Gulyaeva NV. Neurotrophic factors in patients with primary open-angle glaucoma and age-related cataract. Part 2. Brain-derived neurotrophic factor. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2018;(4):46-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-4-46-51>
 17. Корелина В.Е., Газизова И.Р., Куроедов А.В. и др. Причины прогрессирования глаукомы во время пандемии COVID-19. *Клиническая офтальмология*. 2021;21(3):147-152. Korelina VE, Gazizova IR, Kuroyedov AV, et al. Glaucoma progression during the COVID-19 pandemics. *Clinical Ophthalmology*. 2021;21(3):147-152. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-3-147-152>
 18. Екушева В.Е., Войтенков В.Б., Ризаханова О.А. Эффективность применения Цитофлавина в комплексной терапии пациентов с COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):33-39. Ekusheva EV, Voitenkov VB, Rizakhanova OA. The effectiveness of cytoflavin in complex therapy of patients with the coronavirus infection COVID-19. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(12):33-39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211233>
 19. Путлина М.В., Теплова Н.В., Байрова К.И., Петрикеева А.Е., Шабалина Н.И. Эффективность и безопасность Цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(10):45-51. Putlina MV, Teplova NV, Bairova KI, Petrikeeva AE, Shabalina NI. The result of prospective randomized study CITADEL — the efficacy and safety of drug cytoflavin in postcovid rehabilitation. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021;121(10):45-51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210145>
 20. Оленская Т.Л., Николаева А.Г., Солкин А.А., Азаренок М.К., Апенко Е.В., Шиншко О.И., Юхно Ю.С., Петко О.В. Компоненты медицинской реабилитации пациентов после перенесенной пневмонии COVID-19 на амбулаторном этапе: акцент на постковидный синдром. 2022, август. Olenkaya TL, Nikolayeva AH, Solkin AA, Azarenok MK, Apenko EV, Shishko OI, Yukhno YuS, Petko OV. Application of altitude chamber adaptation as a component of the medical rehabilitation patients after COVID-19. 2022, august. (In Russ.). <https://medi.ru/info/27392/>
 21. Инструкция к набору Quantikine Human BDNF для количественного определения человеческого мозгового нейротрофического фактора в клеточных культурах, сыворотке и плазме. R&D Systems, Inc.; 2009;15. Instructions for the Quantikine Human BDNF kit for the quantitative determination of human brain-derived neurotrophic factor in cell cultures, serum and plasma. R&D Systems Inc.; 2009;15. (In Russ.).
 22. Инструкция к набору Quantikine Human CNTF для количественного определения циллярного нейротрофического фактора нейротрофического фактора в клеточных культурах, сыворотке и плазме. R&D Systems, Inc.; 2009;15. Instructions for the Quantikine Human CNTF kit for the quantitative determination of ciliary neurotrophic factor neurotrophic factor in cell cultures, serum and plasma. R&D Systems Inc.; 2009;15. (In Russ.).
 23. Зянгинова Г.Г., Антонова О.В. Перекисное окисление липидов в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2003;(4):54-55. Ziangirova GG, Antonova OV. Lipid peroxidation in the pathogenesis of primary openangle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Ophthalmology*. 2003;(4):54-55. (In Russ.).
 24. Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep*. 2013;18(1):12-19. <https://doi.org/10.1179/1351000212Y.0000000036>
 25. Igarashi T, Nakamoto K, Kobayashi M, et al. Serum brain — derived neurotrophic factor in glaucoma patients in Japan: an observational study. *J Nippon Med School*. 2021;87(6):339-345.
 26. Ghaffariyeh A, Honarpisheh N, Shakiba Y, et al. Brain-derived neurotrophic factor in patients with normal — tension glaucoma. *Optometry*. 2009;80(11):635-638. <https://doi.org/10.1016/j.optm.2008.09.014>
 27. Oddone F, Roberti G, Micera A, et al. Exploring serum levels of brain derived neurotrophic factor and nerve growth factor across glaucoma stages. *PLoS One*. 2017;12(1):1-14.
 28. Куршьева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Сравнительная характеристика антиоксидантной активности аналогов простагландинов для местного лечения глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2014;(4):31-39. Kuryshcheva NI, Azizova OA, Piryazev AP. Comparative characteristics of antioxidant activity of prostaglandin analogues for local treatment of glaucoma. *National Journal of Glaucoma*. 2014;(4):31-39. (In Russ.).

Поступила 07.03.2023

Received 07.03.2023

Принята к печати 13.03.2023

Accepted 13.03.2023

Клинические особенности и лечение эндофтальмита после хирургии катаракты

© В.П. НИКОЛАЕНКО^{1,2}, Д.Ф. БЕЛОВ^{1,2}

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

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Анализ частоты возникновения острого эндофтальмита (ОЭ) после хирургии катаракты, факторов риска его развития, наиболее характерных симптомов, а также эффективности применявшихся схем периоперационной профилактики.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 59 670 пациентов, оперированных по поводу катаракты в 2017–2021 гг. Профилактика инфекции включала в себя четырехкратную на протяжении двух предшествующих госпитализации суток, затем двукратную (за 60 и 30 мин до начала вмешательства) инстилляцию фторхинолона третьего поколения, трехминутную обработку периокулярной области и глазной поверхности 5% раствором повидон-йода, завершение факоэмульсификации субконъюнктивальной инъекцией 0,05 г цефазолина и 2 мг дексаметазона с последующими четырехкратными инстилляциями 0,5% раствора левофлоксацина на протяжении 7–10 сут и 0,1% раствора дексаметазона в течение 2 нед либо 14-дневным использованием фиксированной комбинации (ФК) тобрамицина и дексаметазона с частотой инстилляций 4 раза в сутки. Критерии ОЭ — утрата предметного зрения, исчезновение розового рефлекса, выраженное утолщение сосудистой оболочки, мелкоочечная взвесь в ретровитреальном пространстве и стекловидном теле, по данным УЗИ, в раннем (4–7-е сутки) послеоперационном периоде.

Результаты и обсуждение. Выявлено 32 (0,054%) человека с картиной очевидного ОЭ. Основным интраоперационным фактором риска ОЭ явился разрыв задней капсулы [отношение шансов (ОШ) = 11,75; $p=0,026$]. Наиболее характерными для ОЭ симптомами оказались гипопион (ОШ=22,50; $p=0,001$), а также отсутствие рефлекса с глазного дна (ОШ=19,59; $p<0,001$). Использование ФК тобрамицин + дексаметазон ассоциировалось с увеличением частоты развития ОЭ в 5,8 раза по сравнению с применением свободной комбинации левофлоксацина и дексаметазона ($p=0,042$).

Выводы. Интраоперационное применение повидон-йода и периоперационная терапия фторхинолоном третьего поколения демонстрируют сопоставимую с внутрикамерным введением антибиотика эффективность профилактики ОЭ после хирургии катаракты.

Ключевые слова: эндофтальмит, факоэмульсификация, витрэктомия, гипопион, разрыв задней капсулы, интраокулярная линза, катаракта, осложнения, антибиотикопрофилактика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Николаенко В.П. — <https://orcid.org/0000-0008-6393-1289>

Белов Д.Ф. — <https://orcid.org/0000-0003-0776-4065>

Автор, ответственный за переписку: Белов Дмитрий Федорович — e-mail: belovd1990@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Николаенко В.П., Белов Д.Ф. Клинические особенности и лечение эндофтальмита после хирургии катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):52–60. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902152>

Clinical features and treatment of endophthalmitis after cataract surgery

© V.P. NIKOLAENKO^{1,2}, D.F. BELOV^{1,2}

¹Saint Petersburg Multifield Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia;

²Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Purpose. The study analyzes the frequency of acute endophthalmitis occurrence after cataract surgery, the risk factors, characteristic symptoms, and the effectiveness of peri-operative prevention measures.

Material and methods. The study retrospectively analyzed 59 670 cases of patients operated for cataract in 2017–2021. To prevent infections, patients received four instillations of third generation fluoroquinolone (quinolone antibiotic) in the course of two days prior to cataract phacoemulsification (PE), and two instillations immediately (1 hour and 30 minutes) before the surgery; three-minutes treatment of the cornea, conjunctival sac and periocular skin with 5% povidone iodine before the surgery; and as the last step of surgery, patients received subconjunctival injection of 0.05 g cefazolin with 2 mg dexamethasone. Follow-up after surgery included four injections of 0.5% levofloxacin in the course of 7–10 days, and 0.1% dexamethasone for two weeks, or fixed combination of tobramycin and dexamethasone four times per day for two weeks. The criteria for acute endophthalmitis are: loss of spatial vision, absence of red reflex, pronounced thickening of the choroid, suspended particulates in the vitreous space and the vitreous observed with ultrasonography in the early postoperative period (day 4–7 after surgery).

Results and discussion. There were 32 patients (0.054%) diagnosed with acute endophthalmitis. Posterior capsule rupture was the main complicative risk factor of endophthalmitis development (OR=11.75, $p=0.026$). Main diagnostic criteria of acute endophthalmitis were hypopyon (OR=22.5, $p=0.001$) and absence of red reflex (OR=19.59, $p<0.001$). The use of the fixed combination of tobramycin and dexamethasone was associated with 5.8-times higher risk of acute endophthalmitis than separate application of levofloxacin and dexamethasone ($p=0.042$).

Conclusions. Povidone iodine and third generation fluoroquinolone as a method of acute endophthalmitis prevention after cataract surgery demonstrate comparable efficacy to intracameral antibiotic injections.

Keywords: endophthalmitis, phacoemulsification, vitrectomy, hypopyon, posterior capsule rupture, intraocular lens, cataract, complications, antibiotic prophylaxis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Nikolaenko V.P. — <https://orcid.org/0000-0008-6393-1289>

Belov D.F. — <https://orcid.org/0000-0003-0776-4065>

Corresponding author: Belov D.F. — e-mail: belovd1990@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Nikolaenko VP, Belov DF. Clinical features and treatment of endophthalmitis after cataract surgery. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):52–60. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofitma202313902152>

Фактоэмульсификация (ФЭ) с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) занимает второе (после интравитреальных инъекций (ИВИ)) место в мире по частоте выполнения [1, 2]. В связи с этим эффективная профилактика, своевременная диагностика и адекватное лечение инфекционных осложнений ФЭ, из которых наибольшую угрозу представляет острый эндофтальмит (ОЭ), составляет важную научно-практическую задачу [3].

Цель данного исследования — анализ частоты возникновения ОЭ после хирургии катаракты, факторов риска его развития, наиболее характерных симптомов, а также эффективности применявшихся схем периоперационной профилактики.

Материал и методы

Ретроспективному анализу подвергнуты истории болезни 59 670 пациентов, которым в 2017–2021 гг. в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» была удалена катаракта.

В 99% случаев применен метод ФЭ на хирургических установках Infinity, Centurion, Constellation (Alcon, США). Использовались следующие модели ИОЛ (перечислены в порядке убывания количества их имплантаций): Acryfold: Centry fold 601 и Classy fold 701 (Appasamy Associates, Индия; $n=22\,908$), Akreos Adapt AO (Bausch & Lomb, США; $n=19\,785$), AcrySof Single Piece SA60AT (Alcon, США; $n=5997$), OcuFlex (RYCF) (Polymer Technologies International (EOU), Индия; $n=2024$), МИОЛ 23 (ООО «Репер НН», Россия; $n=868$), Galaxy Fold Center Fit (Ellis Ophthalmic Technologies INC, США; $n=18$). В ходе 7705 операций использовались другие, не упомянутые выше и не обсуждаемые далее по тексту, типы ИОЛ, имплантация которых не осложнилась развитием ОЭ. В 383 случаях модель искусственного хрусталика определить не удалось в связи с отсутствием

данных в электронных историях болезни и утратой выписного эпикриза на бумажном носителе.

Стандартная периоперационная антибактериальная и противовоспалительная терапия включала в себя четырехкратную на протяжении двух предшествующих госпитализации суток, затем двухкратную (за 60 и 30 мин до начала вмешательства) инстилляцию фторхинолона третьего поколения, трехминутную обработку периокулярной области и глазной поверхности 5% раствором повидон-йода (или 0,05% водного хлоргексидина при непереносимости йода), завершение ФЭ субконъюнктивальной инъекцией 0,05 г цефазолина и 2 мг дексаметазона с последующими четырехкратными инстилляциями 0,5% раствора левофлоксацина на протяжении 7–10 сут и 0,1% раствора дексаметазона — в течение 2 нед [4]. Другой схемой послеоперационной профилактики инфекционных осложнений явилось 14-дневное использование фиксированной комбинации (ФК) тобрамицина и дексаметазона с частотой инстилляций 4 раза в сутки.

Критерии включения: возникновение в раннем (4–7-е сутки) послеоперационном периоде симптомокомплекса «предполагаемого»¹ (сохраненное предметное зрение, перикорнеальная инъекция, клеточная взвесь и опалесценция камерной влаги, отложение фибрина на ИОЛ, не препятствующие визуализации крупных деталей глазного дна) или «очевидного» (утрата предметного зрения, исчезновение розового рефлекса, выраженное утолщение сосудистой оболочки, мелкоточечная взвесь в ретровитреальном пространстве и стекловидном теле, по данным УЗИ) эндофтальмита [4, 5].

Критерии исключения: эндофтальмит, не связанный с удалением катаракты, а также токсический

¹Термины предложены Европейским обществом катарактальных и рефракционных хирургов (European Society of Cataract and Refractive Surgeons, ESCRS, 2013).

синдром переднего отрезка глаза (toxic anterior segment syndrome, TASS).

Оценка рефлекса с глазного дна сводилась к двум вариантам — сохраненный (в том числе ослабленный и/или очаговый розовый) и отсутствующий.

В-сканирование осуществлялось на ультразвуковом аппарате Tomey UD-8000 (Япония). В качестве основного диагностического критерия выступала концентрация (незначительная — до 4 дБ, умеренная — до 7 дБ или высокая — свыше 10 дБ) плавающих помутнений в ретровитреальном пространстве и стекловидном теле.

Алгоритм микробиологического исследования включал в себя посев материала с поверхности конъюнктивы, водянистой влаги, стекловидного тела в стерильную пробирку с сахаро-сывороточным бульоном. После 3 сут культивации материал переносили на кровяной агар (с бараньими эритроцитами), среду Чистовича (желточно-солевой агар) для верификации *Staphylococcus aureus*, а также уриселект агар для поиска *Enterobacteriaceae* spp. После верификации вида микроорганизма выполнялась антибиотикограмма.

Статистическая обработка. В Microsoft Excel (версия 16.58) была создана база данных, почерпнутых из историй болезни пациентов, которые соответствовали приведенным выше критериям включения в исследование. Математическая обработка осуществлялась с помощью программы Jamovi (версия 2.2.5). Применялись методики описательной статистики с использованием среднего значения (M) и стандартного отклонения (SD), а также медианы (Me). При сравнении нормально распределенных выборок использовался t -тест независимых выборок, в остальных случаях — ANOVA-анализ (критерий Краскела—Уоллиса). При сопоставлении номинальных параметров применялась логистическая регрессия (коэффициент детерминации Макфаддена), а для количественного описания тесноты связи признаков — отношение шансов. При $p < 0,05$ различия оценивались как значимые.

При статистической обработке данных острота зрения, равная светоощущению (как с правильной, так и неправильной проекцией света), приравнивалось к 0,0001 в десятичном выражении, а слепота — к нулю.

Результаты

Всего было выявлено 84 пациента (0,141% от количества выполненных вмешательств), у которых течение раннего послеоперационного периода, по мнению лечащего врача, осложнилось присоединением инфекции. Из них 52 человека (0,087%) с клинической картиной «предполагаемого» ОЭ составили первую группу, а 32 (0,054%) — с картиной «очевидного» ОЭ — вошли во вторую исследуемую

группу. Общая характеристика выборок представлена в табл. 1.

Однотипный половозрастной состав обеих групп отражает сохраняющуюся на протяжении 25 лет структуру госпитализируемых в наш стационар пациентов, преимущественно пожилого и старческого возраста, из которых 2/3 составляют женщины.

«Очевидный» ОЭ развивался существенно быстрее, чем «предполагаемый» ($3,17 \pm 2,16$ сут против $7,12 \pm 3,19$ сут; $p = 0,002$), что сказалось и на сроках госпитализации пациентов (см. табл. 1).

В группу «очевидного» эндофтальмита вошло четыре человека, обратившиеся за медицинской помощью спустя 20 сут и более после развития инфекционного осложнения. Анализ архивных историй болезни не позволил установить причины подобной, более чем спорной, тактики. Однако если учесть, что решение о витрэктомии (ВЭ) принимается уже спустя 24 ч от начала интенсивной, но не оказывающей должного эффекта антибактериальной терапии ОЭ [4], то ничем не оправданная отсрочка госпитализации играет фатальную роль. Действительно, поступление вне «витрэктомического» окна предопределило не только функциональную, но и анатомическую гибель глаза, наступившую еще до начала лечения и лишившую смысла как ИВИ, так и витрэктомию.

Значимо более высокая МКОЗ после удаления хрусталика у пациентов, составивших затем группу «предполагаемого» ОЭ, по-видимому, обусловлена неосложненным течением операции в 90% случаев против 75% среди вошедших в группу «очевидного» ОЭ. Особое внимание обращает на себя разница в частоте разрывов задней капсулы (4 и 22% соответственно). Возникновение капсулярного дефекта, зонулолиза, люксация фрагментов ядра или хрусталиковых масс удлинляли и усложняли ход вмешательства, что неизбежно сказывалось на оптических свойствах роговой оболочки в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, капсулярные дефекты в 11,75 раза повышали вероятность развития «очевидного», а не «предполагаемого» ОЭ [$p = 0,026$; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29—4,63].

Анализ эффективности послеоперационных схем лекарственной профилактики ОЭ выявил значимую разницу между ними. Так, использование ФК тобрамицин + дексаметазон ассоциировалось с увеличением в 5,8 раза вероятности развития ОЭ по сравнению с нефиксированной комбинацией левофлоксацина и дексаметазона ($p = 0,042$; 95% ДИ от $-0,99$ до 1,06).

В табл. 2 приведены результаты клинико-инструментального обследования пациентов обеих групп, позволяющие, на наш взгляд, разграничить «предполагаемый» и «очевидный» ОЭ на этапе госпитализации в стационар.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов обеих групп
Table 1. General characteristics of patients of both groups

Параметр	Разновидность ОЭ		p
	«предполагаемый», n=52; 0,087%	«очевидный», n=32; 0,054%	
Пол, n:			
мужской	19	12	0,929
женский	33	20	»
Возраст, лет, $M \pm SD$ (Me)	74,6 $\pm$ 8,7 (76,0)	71,0 $\pm$ 14,5 (76,0)	0,166
Сроки появления симптомов, сут, $M \pm SD$ (Me)	7,12 $\pm$ 3,19 (7,00)	3,17 $\pm$ 2,16 (3,00)	0,002
Сроки госпитализации, сут, $M \pm SD$ (Me)	10,92 $\pm$ 7,97 (9,00)	13,59 $\pm$ 14,77 (7,50)	0,285
МКОЗ, $M \pm SD$ (Me):			
после ЭК	0,58 $\pm$ 0,23 (0,70)	0,43 $\pm$ 0,31 (0,35)	0,010
при повторном поступлении	0,07 $\pm$ 0,08 (0,03)	0,006 $\pm$ 0,02 (0,0001)	<0,001
при выписке	0,42 $\pm$ 0,28 (0,40)	0,06 $\pm$ 0,14 (0,01)	<0,001
Тип операции:			
ФЭ+ИОЛ	51	29	0,158
ИЭК, передняя витрэктомия	1	3	»
Имплантированная модель ИОЛ, n (доля имплантации данной модели, %):			
Acryfold	38 (0,165)	9 (0,039)	<0,001
Akreos AO	8 (0,040)	6 (0,030)	»
SA60AT	1 (0,017)	3 (0,050)	»
Ocuflex	3 (0,148)	2 (0,099)	»
МИОЛ	1 (0,115)	0	»
Galaxy fold	0	1 (5,555)	»
афакия	1 (0,017)	2 (0,099)	»
неизвестная	0 (0)	9 (2,349)	»
Осложнения, тип, n (%):			
разрыв задней капсулы	2 (4)	7 (22)	0,097
зонулодиализ	1 (2)	1 (3)	»
другие	2 (4)	0	»
нет	47 (90)	24 (75)	»
Послеоперационная профилактика инфекции, n:			
левофлоксацин, дексаметазон	49	26	0,022
ФК тобрамицин + дексаметазон	3	6	»

Примечание. МКОЗ — максимально скорректированная острота зрения, ИЭК — интракапсулярная экстракция катаракты, ЭК — экстракция катаракты.

Первым важным дифференциально-диагностическим признаком явилась утрата предметного зрения к моменту госпитализации (см. табл. 1), с большой долей вероятности свидетельствующая о бактериальной контаминации стекловидного тела ($p < 0,001$).

Следующий блок характерных для «очевидного» ОЭ симптомов и клинических признаков — это реакция мягких тканей вспомогательных органов глаза. Среди исследуемых пациентов отек век и хемоз бульбарной конъюнктивы всегда ассоциировались с «очевидным» ОЭ. В то же время отсутствие упомянутых признаков воспаления не позволяет исключить эндофтальмит, так как в нашей практике встречались пациенты с минимальным вовлечением придаточного аппарата и переднего отрезка глаза, которым, однако, потребовалась витрэктомия из-за выраженной экссудации в стекловидное тело.

Третийстораживающий симптомокомплекс — это кератопатия в сочетании с увеальной реакцией (цилиарная болезненность, преципитаты на эндо-

тели). Особенно характерным оказался гипопион, наличие которого в 22,50 раза повышает шансы того, что данное состояние является «очевидным», а не «предполагаемым» эндофтальмитом при сравнении с клеточной взвесью и опалесценцией камерной влаги ($p = 0,001$; 95% ДИ 0,24—4,63), и в 51,25 раза по сравнению с выпадением фибрина на поверхности ИОЛ ($p = 0,001$; 95% ДИ 2,29—5,57).

Отсутствие рефлекса с глазного дна — четвертый специфичный симптом, повышающий вероятность «очевидного» эндофтальмита в 19,59 раза ($p < 0,001$; 95% ДИ 1,83—4,12). Следует отметить, что при начинающемся «очевидном» ОЭ рефлекс может быть розовым, но уже ослабленным или очаговым (28%).

Наконец, завершают дифференциальную диагностику «предполагаемого» и «очевидного» ОЭ данные УЗИ. Высокая концентрация помутнений в витреальной полости в 15 раз повышает вероятность «очевидного» эндофтальмита по сравнению с умеренной ($p < 0,001$; 95% ДИ 1,81—4,32).

Таблица 2. Результаты клинко-инструментального обследования пациентов обеих групп, n (%)
Table 2. Clinical and instrumental findings in patients of both groups, n (%)

Признак	Разновидность ОЭ		p
	«предполагаемый», $n=52$; 0,087%	«очевидный», $n=32$; 0,054%	
Отек век	0	8 (25)	0,002
Хемоз конъюнктивы	0	14 (44)	<0,001
Перикорнеальная инъекция	50 (96)	30 (94)	0,619
Цилиарная болезненность	25 (48)	30 (94)	<0,001
Кератопатия	31 (60)	30 (94)	0,003
Преципитаты на эндотелии	18 (35)	19 (59)	0,028
Гипопион	2 (4)	20 (63)	0,001
Клеточная взвесь и опалесценция влаги	9 (17)	4 (13)	0,312
Фибрин на поверхности ИОЛ	41 (79)	8 (25)	0,001
Рефлекс с глазного дна:			
розовый	46 (89)	9 (28)	<0,001
отсутствует	6 (11)	23 (72)	*
Состояние стекловидного тела, по данным УЗИ (В-сканирование):			
без патологии	17 (33)	0	<0,001
незначительная концентрация помутнений	7 (13)	0	*
умеренная концентрация помутнений	10 (19)	4 (13)	*
высокая концентрация помутнений	4 (8)	25 (78)	*
УЗИ не выполнялось	14 (27)	3 (9)	*

В табл. 3 приведены схемы медикаментозного и хирургического лечения в обеих группах пациентов.

Как известно, наряду с ранней диагностикой своевременное начало адекватного лечения ОЭ является ключевым фактором успеха.

При сохранении предметного зрения, яркого розового рефлекса и визуализации крупных деталей глазного дна при офтальмоскопии ($n=9$) лечение начиналось с интравитреального введения 1 мг ванкомицина (в 0,1 мл 0,9% раствора натрия хлорида) или 400 мкг амикацина (в 0,1 мл физраствора). Затем на протяжении минимум 48 ч проводилась системная терапия ванкомицином и цефтазидимом, хорошо проникающими в стекловидное тело. При необходимости повторные ИВИ антибиотика в тех же дозировках выполнялись спустя 3–4 сут [4].

ИВИ были признаны нецелесообразными при функциональной и анатомической гибели глаза, наступившей к моменту крайне запоздалой госпитализации четырех пациентов.

Инстилляционный и субконъюнктивальный пути введения не могут обеспечить эффективную концентрацию антибиотика в стекловидном теле, поэтому играют второстепенную роль в лечении ОЭ [6]. Тем не менее в нашей повседневной практике частота применения антибиотика (в основном левофлоксацина) в каплях составила 100%, в виде субконъюнктивальных инъекций — 91%, что объясняется как простотой реализации этих способов доставки антибиотика, так и многолетней устоявшейся нормой клинической практики.

Не ставя перед собой задачу оценки эффективности и целесообразности введения антибиотика

под конъюнктиву, все же отметим, что назначение цефазолина — цефалоспорины первого поколения — в 19 из 32 случаев «очевидного» ОЭ совершенно неоправдано, так как этот препарат в настоящее время применяется исключительно в профилактических целях. При возникновении ОЭ показано использование цефалоспоринов третьего поколения (цефтриаксон, цефтазидим), обладающих большим бактерицидным спектром [4, 7].

Выраженная местная воспалительная реакция (отек век и конъюнктивы) явилась показанием к парентеральному назначению дексаметазона (63% пациентов), дополнявшему обязательную местную (капли и субконъюнктивальные инъекции) гормональную терапию. Тактика вполне оправданная, если учесть, что применение стероидов как минимум не влияет на конечную остроту зрения [8] и даже несколько ее улучшает [9]. В то же время, учитывая неоднозначное отношение международного офтальмологического сообщества к интравитреальному введению 400 мкг бесконсервантного дексаметазона, эта методика в нашей практике не использовалась.

Снижение остроты зрения вплоть до 0,001, резкое ослабление или исчезновение рефлекса с глазного дна из-за помутнения стекловидного тела, выраженное утолщение сосудистой оболочки и появление мелкоочечной взвеси сначала в ретровитреальном пространстве, а затем и в стекловидном теле, по данным УЗИ, явились показанием к выполнению 19 пациентам в течение ближайших 6–12 ч тотальной витрэктомии с промыванием передней камеры, а также газовоздушной тампонадой и введением половины указанной выше дозы амикацина и цефтазидима

Таблица 3. Схемы медикаментозного и хирургического лечения в обеих группах

Table 3. Medicated and surgical treatment regimens in both groups

Параметр	Разновидность ОЭ	
	«предполагаемый», $n=52$; 0,087%	«очевидный», $n=32$; 0,054%
ИВИ, n :		
ванкомицин	0	2
амикацин	0	7
не выполнялись	52	23
Витрэктомия, n (%)	0	19 (59)
Внутрикамерное введение лекарственных средств, n :		
амикацин	0	2
проурокиназа	8	4
не выполнялось	44	26
Инстилляци, n :		
дексаметазон, НПВП	9	1
левофлоксацин, дексаметазон, НПВП	32	24
моксифлоксацин, дексаметазон, НПВП	10	5
гatifлоксацин, дексаметазон	1	0
тобрамицин, дексаметазон, НПВП	0	2
Субконъюнктивальные инъекции, n :		
дексаметазон, проурокиназа	19	4
цефазолин, дексаметазон, проурокиназа	21	19
цефтриаксон, дексаметазон, проурокиназа	4	5
цефтазидим, дексаметазон	2	1
амикацин, дексаметазон	1	0
не выполнялись	5	3
Системная антибиотикотерапия, n (%)	16 (31)	25 (78)
Системная терапия глюкокортикоидами, n (%)	18 (35)	20 (63)

Примечание. *НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Таблица 4. Сведения о типе биоматериала и результатах бактериологических посевов

Table 4. Information on the type of biomaterial and results of bacterial culture tests

Параметр	Разновидность ОЭ	
	«предполагаемый», $n=52$; 0,087%	«очевидный», $n=32$; 0,054%
Биоматериал, n :		
соскоб с поверхности конъюнктивы	14	8
водянистая влага	0*	2
стекловидное тело	0	9
моча	2	0
нет данных	36	13
Выявленная микрофлора, n (%):		
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	3 (6)	5 (16)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (2)	1 (6)
<i>Staphylococcus haemolyticus</i>	0	1 (3)
<i>Streptococcus haemolyticus</i>	0	1 (3)
<i>Streptococcus</i> группы <i>viridans</i>	0	2 (6)
<i>Escherichia coli</i> , <i>Serratia marcescens</i>	0	1 (3)
<i>Enterococcus faecalis</i>	0	2 (6)
посевы роста не дали	12 (23)	6 (19)
нет данных	36 (69)	13 (41)

(клиническое исследование CEVE; ESCRS, 2007, 2013) [5, 10]. В своей практике мы давно отказались от выполнения витрэктомии лишь при снижении остроты зрения до светоощущения. Подобная тактика, предложенная еще в 1995 г. по итогам клинического исследования EVS, приводила к существенно более низким визуальным исходам [10].

В табл. 4 приведены данные о типе биоматериала и результатах бактериологических посевов в представленных группах.

Микробиологический анализ (см. табл. 4) выявил, что основными вызывающими ОЭ микроорганизмами оказались стафилококки — *S. epidermidis* (33% от всех выявленных микроорганизмов),

S. aureus и *S. haemolyticus* (по 7% соответственно), а также стрептококки — *Str. haemolyticus* и группы *viridans* (14%), что соотносится с данными литературы [11–13]. У одного пациента, перенесшего незадолго до ФЭ эндопротезирование тазобедренного сустава, ОЭ был вызван *Serratia marcescens*, как известно, вызывающей осложнения у перенесших обширные вмешательства иммунокомпрометированных пациентов [14].

Обсуждение

По сей день в литературе отсутствует краткая, но в то же время исчерпывающая формулировка понятия «острый послеоперационный эндофтальмит», что затрудняет не только своевременную диагностику, но и выбор лечебной тактики, адекватной тяжести состояния оперированного глаза [3]. В связи с этим нами была предпринята попытка очертить симптомокомплекс, с большой долей вероятности указывающий на «очевидный» ОЭ.

Характерной для него комбинацией явилось появление у пациента на 4-е сутки после ФЭ (особенно осложненной разрывом задней капсулы [15, 16]) отека век и хемоза бульбарной конъюнктивы, гипопиона, исчезновение рефлекса с глазного дна, утрата предметного зрения, а также утолщение сосудистой оболочки и клеточная инфильтрация стекловидного тела, по данным УЗИ.

Накопленный опыт позволил заключить, что воспалительные изменения мягких тканей вспомогательных органов глаза у оперированного по поводу катаракты пациента — это всегда эндофтальмит, но далеко не каждый ОЭ вовлекает придаточный аппарат глазного яблока.

Весьма разнящиеся сроки возникновения симптомов и клинических признаков «предполагаемого» и «очевидного» эндофтальмита также могут быть с успехом использованы для их дифференциальной диагностики.

«Очевидный» ОЭ развивался в 0,054% случаев, что соотносится с результатами других ретроспективных исследований, зафиксировавших это осложнение у 0,040–0,060% оперированных [15, 17, 18]. В нашей повседневной практике не применяется внутрикамерное введение антибиотика, тем не менее собственные результаты сопоставимы с итогами проведенного под эгидой ESCRS клинического исследования (2013), в ходе которого снижение частоты эндофтальмита до 0,050% случаев было достигнуто благодаря внутрикамерному введению цефуроксима на заключительном этапе ФЭ, позволившему отказаться от послеоперационных инстилляций антибиотика [5].

При построении схемы послеоперационного лечения, основной целью которого является профилактика воспалительных изменений и инфекционных осложнений, следует учитывать, что аминогликозид

второго поколения тобрамицин менее эффективно предотвращает развитие ОЭ по сравнению с фторхинолоном третьего поколения левофлоксацином, что, по-видимому, обусловлено недостаточной проникающей способностью тобрамицина в камерную влагу, а также более широким спектром антибактериального действия левофлоксацина [19, 20]. Как показало исследование LEADER-7, при неосложненной катаракте 7-дневный курс применения комбинации левофлоксацина с дексаметазоном в подавляющем большинстве случаев является достаточным для эффективного снижения риска развития ОЭ и воспаления в передней камере глаза [21]. Стоит также отметить, что фиксированные комбинации дексаметазона и левофлоксацина (Комвео Santen) могут стать действенным инструментом повышения комплаентности пациентов в плане профилактики ОЭ, особенно среди пожилых пациентов, из-за снижения частоты инстилляций.

Что касается «предполагаемого» ОЭ, то анализ историй болезни пациентов этой группы наводит на мысль об асептическом характере процесса. Наиболее вероятной причиной его развития является не бактериальная контаминация, а чрезмерная операционная травма, сопровождающая, например, удаление незрелой и/или зрелой катаракты [22] на фоне псевдоэкзофалиативного синдрома [23], атоничной радужки, задних синехий после гипотензивных операций и т. д. Узкий ригидный зрачок затрудняет визуализацию, вынуждая использовать механические средства его расширения, удлиняет и усложняет ход ФЭ, неизбежно усиливая послеоперационную воспалительную реакцию [24]. Несомненно, свой отрицательный вклад вносит и неполное удаление вискоэластика из капсулярного мешка в условиях интраоперационного миоза.

В пользу предположения о «стерильном» воспалении свидетельствует отсутствие у пациентов с «предполагаемым» эндофтальмитом отека век и хемоза бульбарной конъюнктивы, гипопиона и витреита, а также значительно более высокая острота зрения на всех этапах лечения по сравнению с вошедшими в группу «очевидного» ОЭ.

Безусловно, ключевым симптомом «предполагаемого» эндофтальмита явились фибриноподобные отложения на поверхности ИОЛ, частота возникновения которых определялась моделью искусственного хрусталика. Так, имплантация платформы Acryfold в 3,16 раза чаще ассоциировалась с «предполагаемым» ОЭ ($p=0,078$; 95% ДИ от $-0,13$ до $2,44$) по сравнению с гидрофильной Akreos AO и в 12,67 раза ($p=0,036$; 95% ДИ $0,16$ – $4,92$) — с гидрофобной AcrySof. Однако следует отметить незначительное количество зафиксированных эпизодов «предполагаемого» эндофтальмита, а также весьма разнящееся число имплантаций рассматриваемых моделей (Acryfold — $n=22\,908$; Akreos AO — $n=19\,785$; SA60AT — $n=5997$), что требует взвешенной трактовки результатов попарного сравне-

ния безопасности искусственных хрусталиков. Особо следует подчеркнуть, что выбор той или иной модели ИОЛ не влиял на частоту развития «очевидного» ОЭ.

Отсутствие рефлекса с глазного дна в момент первичного осмотра 11% пациентов с «предполагаемым» ОЭ также было вызвано формированием плотной мембраны в просвете узкого зрачка, а не помутнением стекловидного тела (сохранившем свою прозрачность по данным В-сканирования).

Наконец, регресс воспалительных явлений без интравитреального введения антибиотиков со всей очевидностью подтверждает асептическую природу подобной воспалительной реакции [25].

В связи с вышеизложенным более корректным, чем «предполагаемый» ОЭ, представляется диагноз «острый фибринозный иридоциклит» либо «послеоперационный фибриноидный синдром» [26, 27], определяющий принципиально иную тактику лечения (внутрикамерное введение проурокиназы, применение стероидных и нестероидных противовоспалительных средств, а также YAG-лазерное рассечение фибриновой пленки) [28–30].

Выводы

1. Интраоперационное применение повидон-йода и периоперационная терапия фторхинолоном третьего поколения демонстрируют сопоставимую с внутрикамерным введением антибиотика эффективность профилактики ОЭ после хирургического лечения катаракты.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Sharma B, Abell RG, Arora T, et al. Techniques of anterior capsulotomy in cataract surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(4):450–460. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1728_18
- Pancholy M, Storey PP, Levin HJ, et al. Endophthalmitis following intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy: changes in incidence and outcomes over a 9-year period. *Curr Eye Res*. 2021;46(9):1370–1377. <https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1874023>
- Durand ML. Endophthalmitis. *Clin Microbiol Infect*. 2013;19(3):227–234. <https://doi.org/10.1111/1469-0691.12118>
- Астахов Ю.С., Николаенко В.П. Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок. М.: Е-нот, 2021. Astakhov YuS, Nikolaenko VP. *Oftal'mologiya. Farmakoterapiya bez oshibok* [Ophthalmology. Pharmacotherapy without mistakes]. M.: E-noto; 2021. (In Russ.).
- Barry P, Cordoves L, Gardner S. ESCRS guidelines for prevention and treatment of endophthalmitis following cataract surgery. Co Dublin: Temple House, Temple Road, Blackrock; 2013;1–22.
- López-Cabezas C, Muner DS, Massa MR, et al. Antibiotics in endophthalmitis: microbiological and pharmacokinetic considerations. *Curr Clin Pharmacol*. 2010;5(1):47–54. <https://doi.org/10.2174/157488410790410597>
- Николаенко В.П., Белов Д.Ф. Антибиотикопрофилактика острого послеоперационного эндофтальмита. *Клиническая офтальмология*. 2021; 21(4):220–226. Nikolaenko VP, Belov DF. Antibiotic prophylaxis of acute postoperative endophthalmitis. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology = Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2021;21(4):220–226. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2021-21-4-220-226>
- Conrady CD, Feist RM Jr, Vitale AT, et al. Long-term visual outcomes of endophthalmitis and the role of systemic steroids in addition to intravitreal dexamethasone. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):181. <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01449-2>
- Robbins CB, Ma J, Feng HL, et al. Clinical decision making and visual outcomes in endophthalmitis treated with systemic corticosteroids. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(11):1103–1108. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.04.026>
- Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Results of the Endophthalmitis Vitrectomy Study. A randomized trial of immediate vitrectomy and of intravenous antibiotics for the treatment of postoperative bacterial endophthalmitis. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1479–1496.
- Kresloff MS, Castellari AA, Zarbin MA. Endophthalmitis. *Surv Ophthalmol*. Nov-Dec 1998;43(3):193–224. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(98\)00036-8](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(98)00036-8)
- Pijl BJ, Theelen T, Tilanus MA, et al. Acute endophthalmitis after cataract surgery: 250 consecutive cases treated at a tertiary referral center in the Netherlands. *Am J Ophthalmol*. 2010;149(3):482–487.e1–2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.09.021>
- Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловацкая Е.С., Хромова Е.С. Влияние периоперационной антибактериальной профилактики с помощью глазных капель на основе фторхинолонов на микрофлору конъюнктивы у пациентов до и после фактоэмульсификации. *Офтальмология*. 2020;17(1):111–116. Pirogov YuI, Shustrova TA, Oblovatskaya ES, Khromova ES. Effect of perioperative antibacterial prophylaxis using eye drops with fluoroquinolones on conjunctival microflora in patients before and after phacoemulsification. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2020;17(1):111–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-1-111-116>

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Н., Д.Б.

Сбор и обработка материала: Д.Б.

Статистическая обработка: Д.Б.

Написание текста: В.Н., Д.Б.

Редактирование: В.Н.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

14. Guo HP, Wang TJ. Fulminant Serratia marcescens panophthalmitis. *Am J Med Sci.* 2017;353(4):e7. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2016.09.005>
15. 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, 2013–2017. *Ophthalmology.* 2020;127(2):151–158. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.08.026>
16. Thanigasalam T, Sahoo S, Ali MM. Posterior capsule rupture with/without vitreous loss during phacoemulsification in a hospital in Malaysia. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2015;4(3):166–170. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000056>
17. Kim SH, Yu MH, Lee JH, et al. Endophthalmitis after cataract surgery in Korea: A Nation-wide study evaluating incidence and risk factors in a Korean population. *Yonsei Med J.* 2019;60(5):467–473. <https://doi.org/10.3349/ymj.2019.60.5.467>
18. Sheng Y, Sun W, Gu Y, et al. Endophthalmitis after cataract surgery in China, 1995–2009. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(9):1715–1722. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.06.019>
19. Yao K, Zhang Z, Yang YH, Wu XD. Aqueous humor penetration of topically applied ofloxacin, ciprofloxacin and tobramycin. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2003;39(12):736–739.
20. Luthardt K, Beck R, Hehl EM, et al. Hornhautpenetration verschiedener Aminoglycoside und Chinolone [Corneal penetration of various aminoglycosides and quinolones]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 1998;213(3):141–146. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1034964>
21. Bandello F, Coassin M, Di Zazzo A, et al. One week of levofloxacin plus dexamethasone eye drops for cataract surgery: an innovative and rational therapeutic strategy. *Eye (Lond).* 2020;34(11):2112–2122. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-0869-1>
22. Аветисов К.С. Акустическая плотность хрусталика при катаракте. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(2):38–44. Avetisov KS. Acoustic density of cataracts. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii.* 2015;131(2):38–44. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131238-44>
23. Потемкин В.В., Голтсман Е.В. Хирургия катаракты при псевдоэкзофолитивном синдроме. *Офтальмологические ведомости.* 2020;13(1):37–42. Potemkin VV, Goltzman EV. Cataract surgery in pseudoexfoliation syndrome. *Ophthalmology Journal = Oftal'mologicheskiye vedomosti.* 2020;13(1):37–42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV25739>
24. Singh S, Pardhan S, Kulothungan V, et al. The prevalence and risk factors for cataract in rural and urban India. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(4):477–483. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1127_17
25. Nishi O. Fibrinous membrane formation on the posterior chamber lens during the early postoperative period. *J Cataract Refract Surg.* 1988;14(1):73–77. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(88\)80068-3](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(88)80068-3)
26. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. Энзимотерапия фибриноидного синдрома. *Офтальмохирургия.* 2005;3(3):25–29. Boyko EV, Danilichev VF, Sazhin TG. Enzymo-therapy of fibrinous syndrome. *Ophthalmosurgery = Oftal'mokhirurgiya.* 2005;3:25–29. (In Russ.).
27. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Кольцова С.В. Экспериментальное обоснование применения рекомбинантной проурокиназы и ее иммобилизованных форм для лечения послеоперационного фибриноидного синдрома в офтальмологии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1997;123(2):201–204. Boyko EV, Danilichev VF, Kol'tsova SV. Experimental substantiation of the use of recombinant prourokinase and its immobilized forms for the treatment of postoperative fibrinoid syndrome in ophthalmology. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny.* 1997;123(2):201–204. (In Russ.).
28. Бойко Э.В., Даниличев В.Ф., Сажин Т.Г. и др. Сравнение фармакокинетики рекомбинантной проурокиназы при неинвазивных методах введения (инстилляци, электрофорез, лечебные контактные линзы). *РМЖ. Клиническая офтальмология.* 2017;18(4):213–218. Boiko EV, Danilichev VF, Sazhin TG, et al. Comparison of the pharmacokinetics of recombinant prourokinase in non-invasive methods of administration (drops, electrophoresis, therapeutic contact lenses). *RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya.* 2017;18(4):213–218. (In Russ.).
29. Белов Д.Ф., Петухов В.П. Подходы к лечению фибриноидного синдрома после факэмульсификации. *Офтальмологические ведомости.* 2022;15(3):19–27. Belov DF, Petukhov VP. Treatment approaches to postoperative fibrinoid syndrome after phacoemulsification. *Ophthalmology Journal = Oftal'mologicheskiye vedomosti.* 2022;15(3):19–27. (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV109480>
30. Norris JW, Chirls IA, Santry JG, et al. Severe fibrinous reaction after cataract and intraocular lens implantation surgery requiring neodymium:YAG laser therapy. *J Cataract Refract Surg.* 1990;16(5):637–639. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(13\)80784-5](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(13)80784-5)

Поступила 07.02.2023

Received 07.02.2023

Принята к печати 20.03.2023

Accepted 20.03.2023

Клинические фенотипы поражения зрительного нерва у пациентов с заболеваниями спектра оптического нейромиелимита

© С.Н. СВЕТОЗАРСКИЙ^{1,2}, С.В. КОПИШИНСКАЯ³, Е.А. РУИНА², Е.А. АНТИПЕНКО²

¹ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России, Нижний Новгород, Россия;

²ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;

³ФГБОУ ВО «Кировский государственный медицинский университет» Минздрава России, Киров, Россия

РЕЗЮМЕ

Заболевания спектра оптического нейромиелимита (ЗСОНМ) — это группа аутоиммунных воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы, которые проявляются оптическим невритом и поперечным миелитом. Манифестация в виде неврита зрительного нерва затрудняет раннюю диагностику, поскольку нейровизуализация спинного мозга не входит в рутинный алгоритм обследования подобных пациентов. В работе представлены результаты комплексного офтальмологического обследования четырех пациентов (восемь глаз) с установленным диагнозом ЗСОНМ. Оптический неврит являлся дебютом заболевания у трех пациентов и протекал с развитием одного—двух рецидивов, во всех случаях сформировалась частичная атрофия зрительного нерва с потерей зрительных функций умеренной и тяжелой степени. Клиническая картина отличалась выраженной гетерогенностью как в отношении офтальмологической симптоматики, так и в плане присоединения неврологических нарушений. Специфичность лечения ЗСОНМ требует своевременной дифференциальной диагностики с рассеянным склерозом, что зависит от осведомленности специалистов и включения в алгоритм обследования пациентов с оптическим невритом исследования титра антител к аквапорину-4 и к гликопротеину олигодендроцитов миелина.

Ключевые слова: болезнь Девика, аквапорин-4, демиелинизация, оптический неврит, нейроофтальмология.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Светозарский С.Н. — e-mail: svetozarskij@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7472-4883>

Копишинская С.В. — e-mail: kopishinskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0926-7724>

Руина Е.А. — e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>

Антипенко Е.А. — e-mail: antipenkoea@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Автор, ответственный за переписку: Светозарский Сергей Николаевич — e-mail: svetozarskij@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Светозарский С.Н., Копишинская С.В., Руина Е.А., Антипенко Е.А. Клинические фенотипы поражения зрительного нерва у пациентов с заболеваниями спектра оптического нейромиелимита. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):61–67.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202313902161>

Clinical phenotypes of optic nerve damage in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder

© S.N. SVETOZARSKIY^{1,2}, S.V. KOPISHINSKAYA³, E.A. RUINA², E.A. ANTIPENKO²

¹Volga Regional Medical Center, Federal Medical-Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russia;

²Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;

³Kirov State Medical University, Kirov, Russia

ABSTRACT

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) comprise a group of autoimmune inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system that manifest as optic neuritis and transverse myelitis. Its manifestation in the form of optic neuritis makes early diagnosis difficult because neuroimaging of the spinal cord is not a part of the routine examination algorithm for such patients. This article presents the results of a comprehensive ophthalmological examination of 4 patients (8 eyes) diagnosed with NMOSD. Optic neuritis was the disease debut in 3 patients and had 1—2 relapses, in all cases partial optic atrophy with moderate to severe loss of visual function occurred. The clinical picture was characterized by a pronounced heterogeneity in terms of both ophthalmological symptoms, and accession of neurological disorders. Treatment of NMOSD requires differential diagnosis with multiple sclerosis, which depends on the awareness of specialists and the inclusion of antibody titers to aquaporin-4 and myelin oligodendrocyte glycoprotein into the examination algorithm of patients with optical neuritis.

Keywords: Devic's disease, aquaporin-4, demyelination, optical neuritis, neuroophthalmology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Svetozarskiy S.N. — e-mail: svetozarskij@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7472-4883>

Kopishinskaya S.V. — e-mail: kopishinskaya@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0926-7724>

Ruina E.A. — e-mail: ekaterina_ruina@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4595-2614>

Antipenko E.A. — e-mail: antipenkoea@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8972-9150>

Corresponding author: Svetozarskiy S.N. — e-mail: svetozarskij@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Svetozarskiy SN, Kopyshinskaya SV, Ruina EA, Antipenko EA. Clinical phenotypes of optic nerve damage in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):61–67. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma202313902161>

Заболевания спектра оптического нейромиелимита (ЗСОНМ) — это аутоиммунные воспалительные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы, которые в первую очередь вызывают оптический неврит и поперечный миелит и зачастую характеризуются тяжелым рецидивирующим и нередко молниеносным течением, требующим быстрого и последовательного лечения [1, 2]. Без лечения ЗСОНМ часто приводят к необратимым неврологическим нарушениям, включая потерю способности к ходьбе и слепоту. Нередко поражается ствол мозга или средний мозг, супратенториальное поражение головного мозга редко встречается в начале заболевания, но развивается в 80% случаев при дальнейшем течении и, как правило, протекает на первом взгляде бессимптомно, особенно у взрослых [3, 4]. Раннее и последовательное иммуносупрессивное лечение может предотвратить дальнейшие рецидивы с риском тяжелой инвалидности во многих случаях.

Клиническая манифестация ЗСОНМ может происходить как в виде поперечного миелита, так и в форме оптического неврита [5]. Дебют в виде поражения зрительного нерва затрудняет раннюю диагностику, поскольку в рутинной офтальмологической практике для выявления причин оптического неврита прибегают к нейровизуализации головного мозга, в то время как поражение спинного мозга может оставаться незамеченным. Варианты клинического течения оптического неврита при ЗСОНМ изучены недостаточно. В статье описываются клинические фенотипы поражения зрительного нерва в серии из четырех клинических наблюдений пациентов с ЗСОНМ.

Исследование состояло из двух этапов. Вначале был проведен ретроспективный анализ медицинских карт пациентов, наблюдавшихся в неврологической клинике ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России с 2015 по 2019 г. на предмет выявления больных с установленным диагнозом ЗСОНМ. Было найдено четыре карты пациентов, которые впоследствии были приглашены и обследованы согласно запланированному протоколу. Во всех случаях повторно верифицировался диагноз в соответствии с критериями D. Wingerchuk и соавт. (2015 г.) [1]:

- не менее одного основного клинического синдрома;

- обнаружение антител к аквапорину-4;
- исключение альтернативных диагнозов.

Основные клинические синдромы:

- оптический неврит;

- острый миелит;

- синдром *area postrema*: эпизод икоты или тошноты, рвоты, не объяснимый другими причинами;

- острый стволоточный синдром;

- симптоматическая нарколепсия или острый дизэнцефальный синдром с наличием типичных для ЗСОНМ очагов поражения дизэнцефальной области по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ);

- симптоматический церебральный синдром с наличием типичных для ЗСОНМ очагов поражения по данным МРТ.

Второй этап исследования выполнялся на базе офтальмологического отделения ФБУЗ «ПОМЦ» ФМБА России. Протокол обследования включал сбор данных анамнеза, неврологический осмотр и офтальмологическое обследование, в том числе визометрию, тонометрию, статическую периметрию, офтальмоскопию, оптическую когерентную томографию (ОКТ) сетчатки. ОКТ выполнялась с использованием прибора RTVue-100 (Optovue, США) и состояла из исследования толщины слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) в макулярной зоне, включающего СНВС, ГКС и внутренний плексиформный слой. В трех из четырех случаев выполнялось исследование зрительных вызванных потенциалов.

Клинические наблюдения

Пациент 1. Оптический неврит правого глаза, с которого дебютировало заболевание, привел к снижению световой чувствительности в центральной зоне и снижению остроты зрения. Спустя 9 лет после манифестации у пациента развились расстройства чувствительности, правосторонняя гемипирамидная недостаточность, афферентный парез в правой руке, невропатический болевой синдром по гемитипу справа, сопровождавшиеся появлением очага демиелинизации спинного мозга на уровне C_{II-VII} с накоплением контрастного вещества. Спустя еще 3 года рецидивировал оптический неврит справа. Лечение глюкокортикоидами в сочетании с иммуносупрессантами привело к купированию болевого синдрома и двигательных нарушений. Стойкое умеренное снижение зрительных функций пораженного глаза (**таблица**) сопровождалось снижением толщины комплекса ГКС и СНВС, по данным ОКТ (**рис. 1**).

Пациентка 2. Оптический неврит правого глаза в дебюте заболевания был успешно купирован

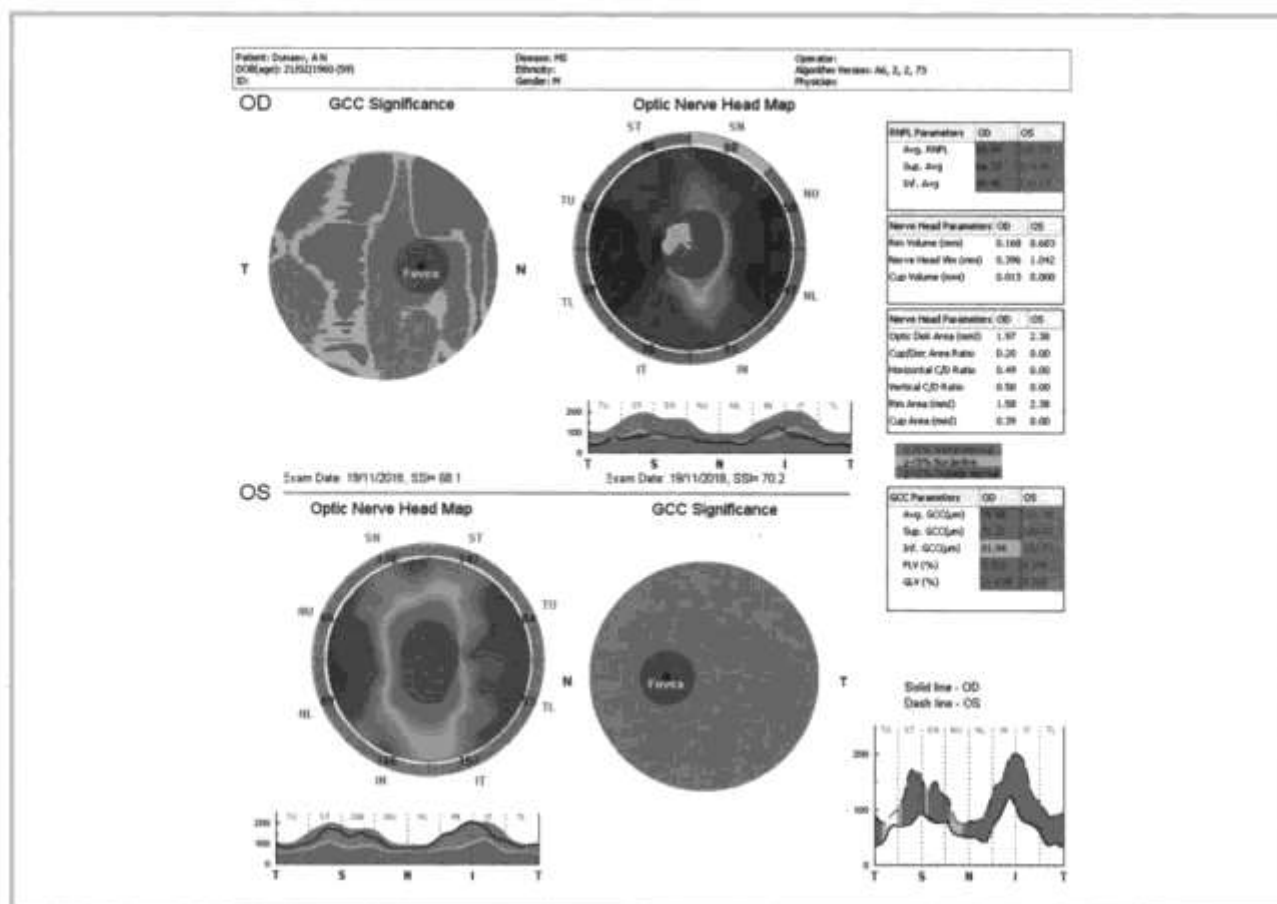


Рис. 1. Анализ комплекса ГКС и перипапиллярного СНВС методом ОКТ у пациента 1.

Красным выделены зоны статистически значимого снижения толщины исследуемых слоев сетчатки (здесь и на рис. 2, 3, 5).

Fig. 1. OCT analysis of GCC and peripapillary RNFL in patient 1.

Here and on fig. 2, 3, 5: red color marks areas of statistically significant decrease in thickness of the studied retinal layers.

терапией глюкокортикоидами, однако рецидивировал на том же глазу спустя 9 мес и купировался самостоятельно, зрительные функции восстановились. Оптический неврит слева развился спустя 2 года от момента манифестации, терапия глюкокортикоидами не принесла значительного улучшения, выпадение верхней половины поля зрения приобрело постоянный характер (см. таблицу). На момент поражения левого глаза МРТ головного и спинного мозга не показала специфических изменений, однако обнаружение антител к аквапориному позволило установить диагноз. Развитие поперечного миелита с болевым синдромом и тетрапирамидной недостаточностью, сопровождавшееся появлением в спинном мозге на уровне C_{III-IV} очага демиелинизации диаметром 0,8 см с накоплением контраста, зафиксировано спустя 2,5 года со времени дебюта оптического неврита. Обращает на себя внимание то, что, хотя, с клинической точки зрения, зрительные функции правого глаза восстановились, структурные повреждения и нарушения проводимости по зрительному нерву остались. ОКТ выявила снижение толщины комплекса ГКС и СНВС обоих глаз (рис. 2),

исследование зрительных вызванных потенциалов на вспышку показало снижение амплитуды пика N75-P100 и удлинение латентности пика P100 правого и левого глаза.

Пациентка 3. Дебют заболевания в виде двустороннего поражения зрительного нерва привел к стойкому снижению зрительных функций (см. таблицу), рецидив оптического неврита левого глаза спустя год с момента манифестации сопровождался формированием абсолютной центральной скотомы. На фоне лечения ритуксимабом один раз в 6 мес рецидивов не наблюдалось, улучшения зрения не отмечено. На момент обследования и по итогам трех лет наблюдения иных клинических синдромов заболевания обнаружено не было. ОКТ выявила снижение толщины комплекса ГКС макулярной зоны и СНВС обоих глаз (рис. 3), отсутствие центрального зрения левого глаза не позволило адекватно проанализировать комплекс ГКС. Исследование зрительных вызванных потенциалов показало снижение амплитуды пика N75-P100 правого и левого глаза. По данным периметрии, определялась концентрическое сужение полей зрения правого глаза

Клиническая характеристика пациентов

Clinical characteristics of study patients

Параметр	Пациент 1	Пациентка 2	Пациентка 3	Пациентка 4
Пол	Мужской	Женский	Женский	Женский
Возраст, лет	59	32	37	39
Возраст дебюта, лет	45	30	32	36
Тип дебюта	Оптический неврит	Оптический неврит	Оптический неврит	Поперечный миелит
Срок до присоединения второго синдрома, годы	9	2,5	—	—
Длительность заболевания, годы	14	2	5	3
Количество эпизодов оптического неврита	OD — 2; OS — 0	OD — 2; OS — 1	OD — 3; OS — 2	0
Острота зрения	OD — 0,6; OS — 1,0	OD — 1,0; OS — 1,0	OD — 0,02; OS — 0,04 (эксцентрично)	OD — 1,0; OS — 1,0
Дефекты поля зрения	OD — снижение светочувствительности в центральной зоне	OD — нет; OS — верхняя гемианопсия	OD — концентрическая скотома, остаточный островок поля зрения в назальном квадранте; OS — абсолютная центральная скотома	Нет
Нейровизуализация	Очаг демиелинизации на уровне C _{II-VII} с накоплением контраста	Очаг демиелинизации в спинном мозге на уровне C _{III-IV} диаметром 0,8 см с накоплением контраста	Очаговых нарушений не выявлено	Очаг демиелинизации протяженностью от варолиевого моста до C _{VI-VII} без накопления контраста

Примечание. OD — правый глаз; OS — левый глаз.

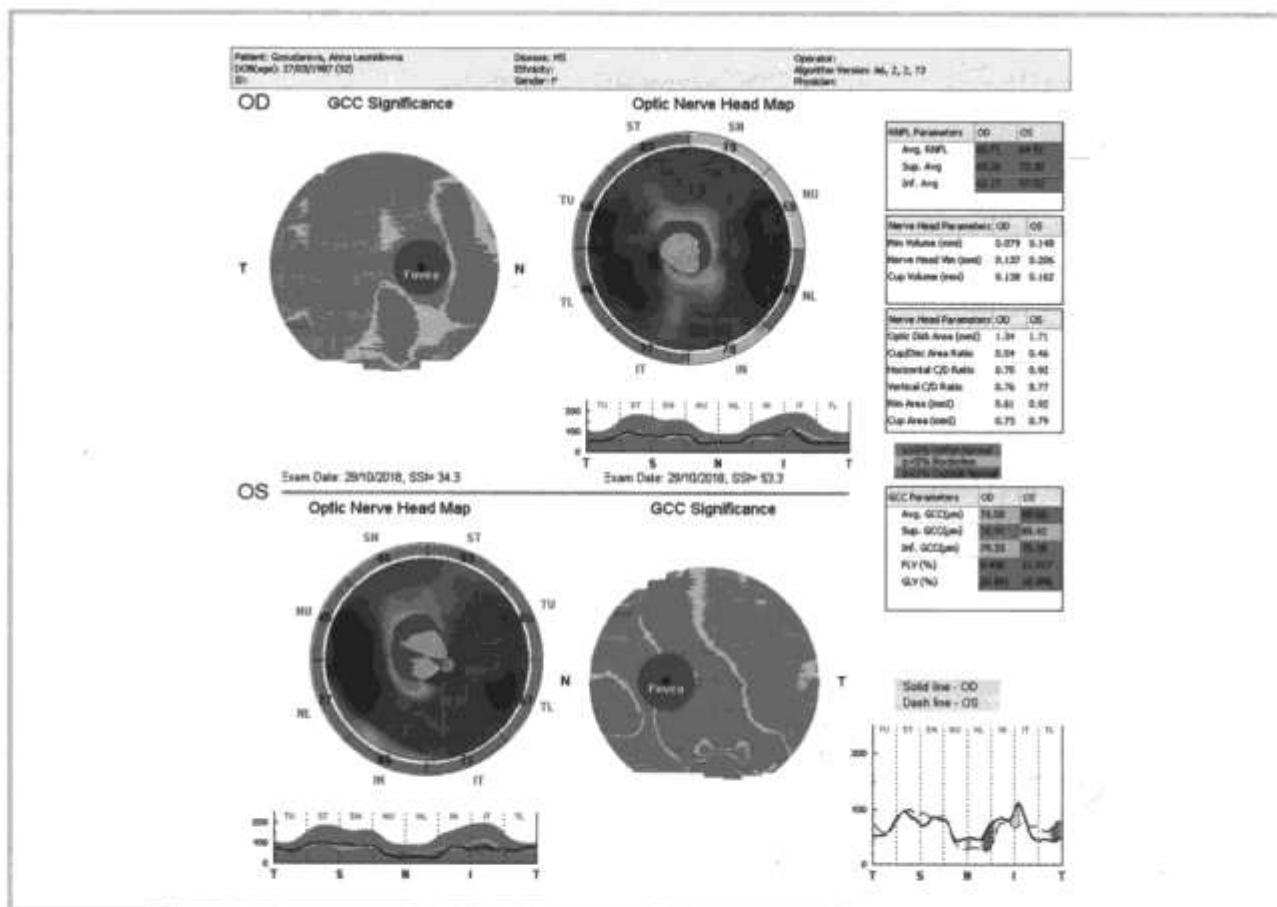


Рис. 2. Анализ комплекса ГКС и перипапиллярного СНВС методом ОКТ у пациентки 2.

Fig. 2. OCT analysis of GCC and peripapillary RNFL in patient 2.

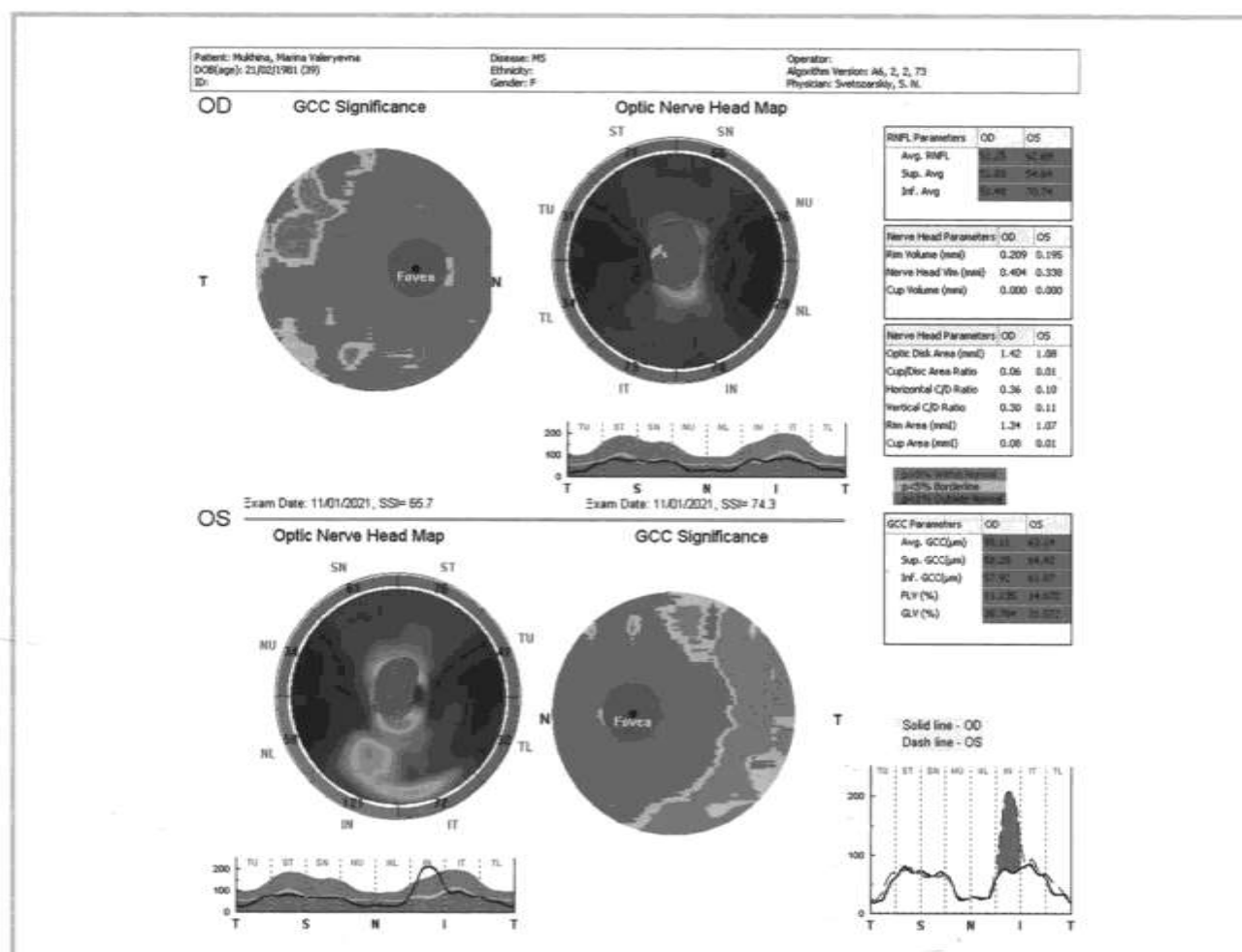


Рис. 3. Анализ комплекса ГКС и перипапиллярного СНВС методом ОКТ у пациентки 3.

Fig. 3. OCT analysis of GCC and peripapillary RNFL in patient 3.

с остаточным островком поля зрения в назальном квадранте и наличие абсолютной центральной скотомы левого глаза (рис. 4).

Пациентка 4. Дебют был представлен правосторонним гемипарезом, левосторонней пирамидной недостаточностью по гемитипу, с частыми периодическими тоническими спазмами в правых конечностях, невропатическим синдромом в шейном отделе и правой руке. Зрительных нарушений обнаружено не было, однако ОКТ сетчатки выявила минимальные фокальные изменения ГКС, воспроизводимые при повторном сканировании (рис. 5). Исследование зрительных вызванных потенциалов на вспышку показало снижение амплитуды пика N75-P100 правого глаза до 4,72 мкВ при сохранной амплитуде слева (13,74 мкВ) и удлинение латентности пика P100 до 148 мс справа и 142 мс слева, что указывало на субклиническое поражение зрительного нерва при отсутствии субъективной симптоматики.

Анализ клинических наблюдений пациентов с ЗСОНМ продемонстрировал клиническую

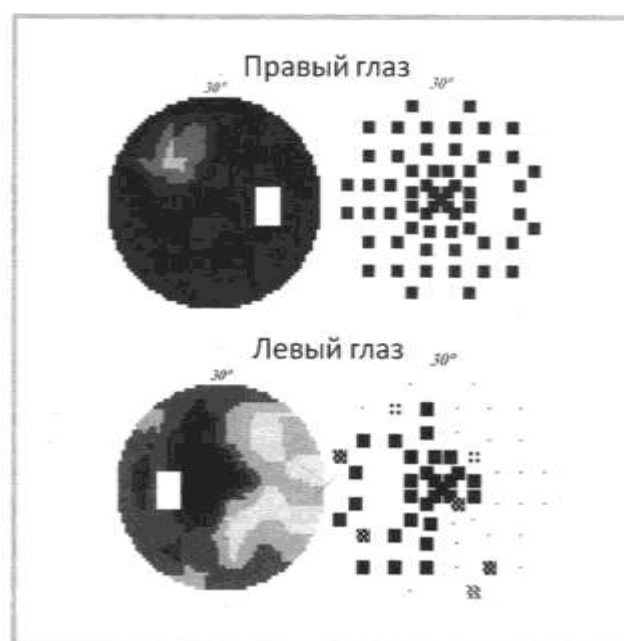


Рис. 4. Результаты статической периметрии пациентки 3.

Fig. 4. Static perimetry findings in patient 3.

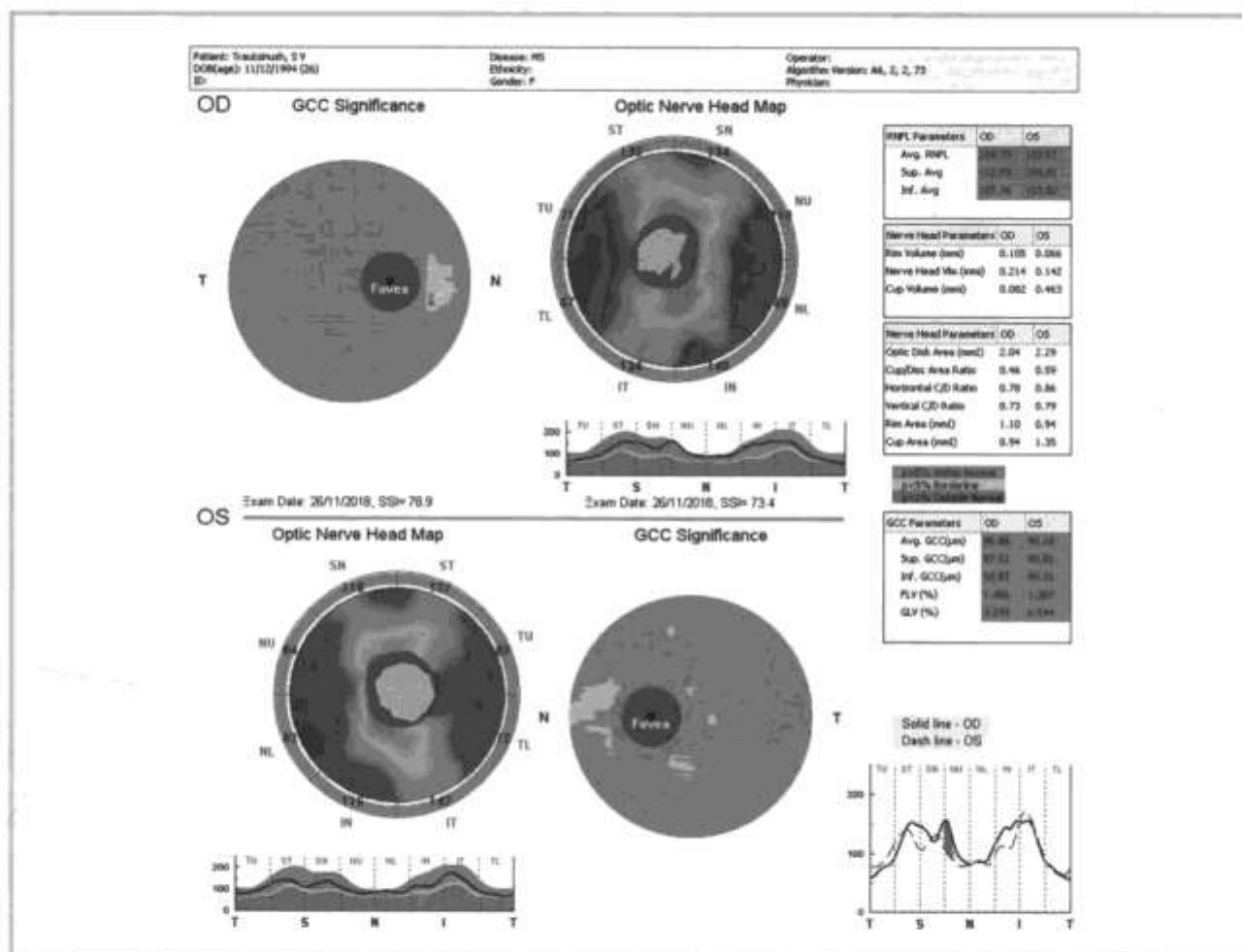


Рис. 5. Анализ комплекса ГКС и перипапиллярного СНВС методом ОКТ у пациентки 4.

Fig. 5. OCT analysis of GCC and peripapillary RNFL in patient 4.

гетерогенность заболевания. Ни в одном случае в момент дебюта не отмечалось одновременного поражения зрительного нерва и спинного мозга. По данным J. Zhang Bao и соавторов, заболевание манифестирует оптическим невритом в 45% случаев, за период наблюдения поражение зрительного нерва развивается у 64% пациентов [6]. Дефекты поля зрения у пациентов 1–3 были разнородны и включали абсолютную и относительную центральную скотому, верхнюю гемиянопсию и концентрическое сужение поля зрения. Нами было обнаружено снижение толщины комплекса ГКС и СНВС, а также параметров зрительных вызванных потенциалов пораженных глаз, однако наибольший интерес представляет субклиническое поражение зрительного нерва у пациентки 4, не перенесшей оптический неврит, что может говорить о раннем начале ретиальной нейродегенерации, предшествующей первому эпизоду оптического неврита. Подтверждением этому служит снижение толщины ганглиозного и внутреннего плексиформного слоя сетчатки интактных глаз у пациентов с оптико-

миелит-ассоциированными расстройствами [7]. Причиной может быть снижение ретиальной перфузии и хроническое аквапорин-ассоциированное воспаление мюллеровых клеток [7], что согласуется с экспериментальными данными, показавшими преимущественную гибель клеток Мюллера после интравитреального введения антител к аквапорину-4 [8].

Оптический неврит у пациентов 1, 2 и 3 протекал с развитием одного–двух рецидивов, во всех случаях сформировалась частичная атрофия зрительного нерва с потерей зрительных функций умеренной и тяжелой степени. Тяжелое течение неврита характерно для этого заболевания: уже после одного эпизода развивается поражение зрительного нерва, более выраженное по сравнению с невритом при рассеянном склерозе [9, 10]. Это повышает значение ранней диагностики, поскольку своевременное специфическое лечение и профилактика рецидивов улучшают прогноз заболевания. Дифференциальная диагностика с рассеянным склерозом особенно актуальна ввиду того,

что некоторые препараты для лечения последнего могут ухудшать течение ЗСОНМ [11–15].

Заключение

Современные представления о группе аутоиммунных заболеваний центральной нервной системы требуют включения ЗСОНМ в перечень дифференциальной диагностики оптического неврита. Тяжелое течение неврита с выраженным снижением зрительных функций может быть признаком ЗСОНМ, когда ошибочный диагноз рассеянного склероза может привести к ухудшению клинического течения заболевания.

вследствие некорректного лечения. Определение титра антител к аквапорину-4 и к гликопротеину олигодендроцитов миелина является важным элементом обследования пациента с оптическим невритом.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.С., С.К.

Сбор и обработка материала: С.С., Е.Р.

Написание текста: С.С.

Редактирование: С.С., С.К., Е.Р., Е.А.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huda S, Whittam D, Bhojak M, Chamberlain J, Noonan C, Jacob A. Neuromyelitis optica spectrum disorders. *Clin Med (Lond)*. 2019;19(2):169–176. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.19-2-169>
- Chen JJ, Pittock SJ, Flanagan EP, Lennon VA, Bhatti MT. Optic neuritis in the era of biomarkers. *Surv Ophthalmol*. 2020;65:12–17. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2019.08.001>
- Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, Borisow N, Asgari N, Pitarokoli K, Pache F, Stich O, Beume LA, Hümmert MW, Ringelstein M, Trebst C, Winkelmann A, Schwarz A, Buttmann M, Zimmermann H, Kuchling J, Franciotta D, Capobianco M, Siebert E, Lukas C, Korpenthal-Kuhnke M, Haas J, Fechner K, Brandt AU, Schanda K, Aktas O, Paul F, Reindl M, Wildemann B; in cooperation with the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13(1):280. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0718-0>
- Salama S, Khan M, Shanchei A, Levy M, Izbudak I. MRI differences between MOG antibody disease and AQP4 NMOSD. *Mult Scler*. 2020;26(14):1854–1865. <https://doi.org/10.1177/1352458519893093>
- Gospe SM 3rd, Chen JJ, Bhatti MT. Neuromyelitis optica spectrum disorder and myelin oligodendrocyte glycoprotein associated disorder-optic neuritis: a comprehensive review of diagnosis and treatment. *Eye (Lond)*. 2021;35(3):753–768. <https://doi.org/10.1038/s41433-020-01334-8>
- Zhang Bao J, Zhou L, Li X, et al. The clinical characteristics of AQP4 antibody positive NMO/SD in a large cohort of Chinese Han patients. *J Neuroimmunol*. 2017;302:49–55. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2016.11.010>
- Huang Y, Zhou L, Zhang Bao J, et al. Peripapillary and parafoveal vascular network assessment by optical coherence tomography angiography in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brit J Ophthalmol*. 2018;103(6):789–796. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312231>
- Felix C, Levin M, Verkman A. Complement-independent retinal pathology produced by intravitreal injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G. *J Neuroinflammation*. 2016;13:275. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0746-9>
- Srikajon J, Siritho S, Ngamsombat C, Prayoonwiwat N, Chirapapaisan N; Siriraj Neuroimmunology Research Group. Differences in clinical features between optic neuritis in neuromyelitis optica spectrum disorders and in multiple sclerosis. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018;4(3):2055217318791196. <https://doi.org/10.1177/2055217318791196>
- Zhao X, Qiu W, Zhang Y, et al. A prospective case-control study comparing optical coherence tomography characteristics in neuromyelitis optica spectrum disorder — optic neuritis and idiopathic optic neuritis. *BMC Ophthalmology*. 2018;18:247. <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0902-3>
- Traub J, Häusser-Kinzel S, Weber MS. Differential Effects of MS Therapeutics on B Cells—Implications for Their Use and Failure in AQP4-Positive NMOSD Patients. *Int J Mol Sci*. 2020;21(14):5021. <https://doi.org/10.3390/ijms21145021>
- Palace J, Lin DY, Zeng D, Majed M, Elhene L, Hamid S, Messina S, Misu T, Sagen J, Whittam D, Takai Y, Leite MI, Weinshenker B, Cabre P, Jacob A, Nakashima I, Fujihara K, Pittock SJ. Outcome prediction models in AQP4-IgG positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 2019;142(5):1310–1323. <https://doi.org/10.1093/brain/awz054>
- Traub J, Husseini L, Weber MS. B Cells and Antibodies as Targets of Therapeutic Intervention in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021;14(1):37. <https://doi.org/10.3390/ph14010037>
- Barnett M, Prineas J, Buckland M, Parratt J, Pollard J. Massive astrocyte destruction in neuromyelitis optica despite natalizumab therapy. *Mult Scler*. 2012;18(1):108–112. <https://doi.org/10.1177/1352458511421185>
- Ayzenberg I, Schollhammer J, Hoepner R, et al. Efficacy of glatiramer acetate in neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter retrospective study. *J Neurol*. 2016;263(3):575–582. <https://doi.org/10.1007/s00415-015-7991-1>

Поступила 11.10.2021

Received 11.10.2021

Принята к печати 05.12.2021

Accepted 05.12.2021

Современный взгляд на патогенез иммуновоспалительных заболеваний, ассоциированных с глазными проявлениями

© И.Ю. РАЗУМОВА¹, З.В. СУРНИНА¹, ДЖАБЕР ДАЛИЯ НАИФ²

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

²ООО «Научно-практический центр восстановления зрения», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре литературы рассмотрена новая концепция патогенеза иммуновоспалительных системных заболеваний. Представлена классификация иммуновоспалительных системных заболеваний, а также проанализирована ассоциация этой патологии с глазными проявлениями.

Ключевые слова: аутовоспалительные и аутоиммунные ревматические заболевания, врожденный и приобретенный иммунитет, увеит.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Разумова И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2982-7413>

Сурнина З.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Джабер Далия Наиф — <https://orcid.org/0000-0002-6468-884X>

Автор, ответственный за переписку: Сурнина Зоя Васильевна — e-mail: medzoe@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Разумова И.Ю., Сурнина З.В., Джабер Далия Наиф. Современный взгляд на патогенез иммуновоспалительных заболеваний, ассоциированных с глазными проявлениями. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):68–75.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202313902168>

Current view on the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases associated with ocular manifestations

© I.YU. RAZUMOVA¹, Z.V. SURNINA¹, DZHABER DALIYA NAIF²

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

²Scientific and Practical Sight Recovery Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

This literature review discusses the new concept of pathogenesis of systemic immune-mediated inflammatory diseases (IMIDs), presents their classification and analyzes their association with ocular manifestations.

Keywords: autoinflammatory and autoimmune rheumatic diseases, innate and acquired immunity, uveitis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Razumova I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2982-7413>

Surnina Z.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5692-1800>

Dzhabber Daliya Naif — <https://orcid.org/0000-0002-6468-884X>

Corresponding author: Surnina Z.V. — e-mail: medzoe@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Razumova IYu, Surnina ZV, Dzhabber Daliya Naif. Current view on the pathogenesis of immune-mediated inflammatory diseases associated with ocular manifestations. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):68–75. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma202313902168>

Иммуновоспалительные заболевания — это широкий спектр генетических и негенетических клинически разнородных воспалительных заболеваний с общими механизмами патогенеза, характеризующихся сочетанием процессов аутовоспаления и аутоиммунитета. Заболевания поражают органы и системы организма (глаза, суставы, кожу и сероз-

ные оболочки) и имеют рецидивирующее течение. В группу иммуновоспалительных заболеваний входит более 100 нозологий, популяционная частота которых составляет 5–7%. Со многими из них приходится иметь дело офтальмологам и ревматологам [1–3].

Иммуновоспалительные заболевания разделяют на две основные категории: аутовоспалительные

и аутоиммунные в зависимости от преобладающих механизмов активации иммунитета.

Аутоиммунитет, по определению немецкого ученого Пауля Эрлиха, основоположника иммунологии, является патологическим процессом, связанным с активацией приобретенного (адаптивного) иммунитета и основанным на aberrантном ответе дендритных клеток, В- и Т-лимфоцитов в первичных и вторичных иммунных органах. Аутоиммунитет ведет к нарушению толерантности и развитию иммунной реакции против нативных белков (аутоантигенов) собственных тканей, характеризуется образованием аутоантител и сенсибилизированных Т-лимфоцитов [4, 5].

Иммунный ответ против множества аутоантигенов, присутствующих во всех тканях (нуклеиновых кислот, нуклеопротеидов, белков плазмы и др.) приводит к развитию генерализованного (системного) воспаления, такого как ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена, системная склеродермия, антифосфолипидный синдром, саркоидоз, системные васкулиты, аутоиммунный увеит и прочее [2].

Практически на протяжении всего XX века иммунология развивалась преимущественно по пути, указанному П. Эрлихом. В процессе изучения аутоиммунных заболеваний, ассоциированных с развитием хронического воспаления, идентифицировано более 100 видов аутоантител, многие из которых до сих пор служат лабораторными критериями диагноза аутоиммунных заболеваний. Однако патогенез многих иммунных заболеваний, ассоциированных с развитием хронического воспаления, не укладывается в рамки классических представлений о механизмах аутоиммунной патологии, связанных с активацией адаптивного иммунитета и гиперпродукцией аутоантител [6].

Для некоторых заболеваний, таких как воспалительные заболевания кишечника, участие аутоиммунных механизмов ставится под сомнение, но совпадение генетических ассоциаций, выявленных на протяжении последних 20 лет, предполагает общий иммунный патогенез. В то же время данные генетических исследований подтверждают некоторые различия в патогенезе многих из них.

В середине XX столетия опубликованы научные наблюдения, касающиеся воспалительных заболеваний, развитие которых трудно связать с аутоагрессией системы специфического (адаптивного) иммунитета. Открытие молекулярных механизмов периодических наследственных лихорадок позволило по-новому взглянуть на механизмы развития воспаления и на рубеже XX и XXI веков выделить из состава аутоиммунных заболеваний особую этиологическую группу «аутовоспалительные заболевания». Это генетически детерминированные заболевания, возникающие в результате спонтанной активности

фагоцитов — клеточных элементов врожденного иммунитета. Концепция аутовоспаления лежит в основе развития как ряда редких наследственных заболеваний (синдромов), так и весьма распространенных воспалительных заболеваний человека.

Основоположником этой концепции является русский ученый Илья Ильич Мечников, который впервые открыл фагоцитарную теорию иммунитета, продемонстрировав роль макрофагов в развитии воспалительных реакций в тканях в ответ на чужеродный антиген в отсутствие сывороточных факторов (аутоантител) [7—9].

В настоящее время механизмы врожденного иммунитета рассматриваются в патогенезе иммуновоспалительных нарушений как центральные. Кроме того, концепция количественных порогов для передачи сигналов иммунных клеток возникла в последнее десятилетие как потенциальный способ понять, как несколько генетических факторов с относительно небольшим воздействием могут сочетаться, чтобы создать состояние восприимчивости к аутоиммунной активации. Новые данные генетических исследований также показали, что идентификация компонентов окружающей среды, которые взаимодействуют с генетическими факторами хозяина, будет иметь решающее значение для развития более глубокого понимания аутоиммунитета [10].

Аутовоспаление — это патологический процесс, связанный с локальными тканевыми факторами, ключевую роль в котором играют рецепторы клеток врожденного иммунитета (Pattern Recognition Acceptor, PRA), к которым в первую очередь относятся Toll-подобные рецепторы (Toll-like receptor, TLR), экспрессирующиеся на наружной мембране клеток (эндосоме), а также NOD1- (nucleotide oligomerisation domaine) и NOD2-подобные рецепторы (Nod-like receptor, NLR), нуклеотид-связывающий домен олигомеризации. Семейство NOD-подобных рецепторов (NLR) цитозольных белков играет важную роль в обнаружении воспалительных стимулов и впоследствии опосредует сборку инфламасом в ответ не только на бактериальную инфекцию, но и на широкий спектр экзогенных и эндогенных неинфекционных стимулов [11].

TLR и NLR способны распознавать молекулярные последовательности, ассоциированные с экзогенными и эндогенными патогенами (Pathogen associated molecular pattern, PAMP). Их активация и взаимодействие запускают формирование и усиление функциональной активности инфламасом — внутриклеточных высокомолекулярных белковых комплексов, которые связывают восприятие микробных продуктов и метаболический стресс с последующим накоплением и выделением клеткой провоспалительных цитокинов. Общей особенностью белков NLR является то, что они, по-видимому, потенциально могут участвовать в инициации и прогрессировании

воспалительной реакции при ревматических заболеваниях [12—17].

Цитокины были одними из первых белков, идентифицированных в качестве организаторов лейкоцитарного взаимодействия, образовав класс секретруемых продуктов, известных в настоящее время как интерлейкины (ИЛ). Секреция и активация ИЛ-1 происходит с помощью механизма, зависящего от каспазы-1 (цистеиновой протеазы), в сочетании со сборкой инфламасом, а также с помощью независимых от каспазы-1 процессов, в которых участвуют протеазы нейтрофилов [18—23]. Одиннадцать членов семейства ИЛ-1 связаны с врожденными иммунными ответами, которые возникают при острых и хронических воспалительных состояниях, таких как ревматические заболевания. Неконтролируемая активация ИЛ-1 является центральным компонентом развития многих воспалительных заболеваний, включая редкие наследственные синдромы с мутациями в генах, связанных с инфламасомами, или более частые заболевания, характеризующиеся инфильтрацией нейтрофилов. Впервые обнаружено, что генетические мутации в инфламасомах приводят к аутовоспалительным заболеваниям, которые характеризуются отсутствием как аутоантител, так и аутореактивных Т-/В-клеток. В настоящее время все больше внимания уделяется генетическим полиморфизмам, задействованным в компонентах инфламасом, оказывающих влияние на врожденный иммунитет и, как следствие, на развитие аутовоспалительных заболеваний [24].

После активации ИЛ-1 члены семейства ИЛ-1 α и ИЛ-1 β действуют как мощные провоспалительные цитокины на местном уровне, вызывая расширение сосудов и привлекая моноциты и нейтрофилы к участкам повреждения тканей и стресса. Важно, что эти цитокины имеют решающее значение для индукции ферментов матрикса и служат мощными медиаторами повреждения тканей, изменяя их гомеостаз [25—27].

При многих ревматических заболеваниях тяжесть состояния может быть результатом баланса между провоспалительными членами семейства ИЛ-1: (ИЛ-1 α , ИЛ-1 β , ИЛ-18, ИЛ-33, ИЛ-36 α , ИЛ-36 β и ИЛ-36 γ), которые можно обнаружить во внутрисуставной жидкости при артрите, причем они часто коррелируют со степенью воспаления. ИЛ-1 и ИЛ-18 являются центральными участниками генерализации воспаления [28—32]. При этом гиперпродукция ИЛ-1 и ИЛ-18, несмотря на их родство и сходные эффекты в физиологических условиях, при аутовоспалительных заболеваниях может сопровождаться несколько отличающимися эффектами. Гиперпродукция ИЛ-1 реализует преимущественно симптомокомплекс криопиринопатий, в то время как ИЛ-18 способен индуцировать синдром активации макрофагов.

В последнее время научные изыскания в области аутовоспаления позволили выявить общие механизмы в патогенезе как классических моногенетических, так и многофакторных аутовоспалительных заболеваний [33, 34]. Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что при разных аутовоспалительных заболеваниях патологические изменения происходят на разных уровнях: в одних случаях страдает функция рецепции провоспалительных стимулов, в других — передача сигнала, в третьих — мутации непосредственно нарушают эффекторные механизмы реализации провоспалительных стимулов и проявляются спонтанной гиперпродукцией провоспалительных цитокинов и т.д. Например, при синдроме Блау (ювенильный саркоидоз), который проявляется увеитом, кожной сыпью и артритом, вызванными неказеозными эпителиоидными гранулемами, мутации поражают ген внутриклеточного рецептора *NOD2*. В этом случае в дендритных клетках нарушается процесс аутофагии (секвестрация белков цитоплазмы с аномальной структурой в фаголизосомах и их последующая деградация), дефектные аутофагосомы цитоплазмы блокируют систему деградации отработавших белков в фагоцитах (неполный фагоцитоз), что сопровождается образованием гранул [35, 36].

Для интерферопатий характерно наличие васкулопатий вследствие системной эндотелиальной дисфункции. Практически все аутовоспалительные заболевания сопровождаются нарушениями в системе внутриклеточного гомеостаза белка, при которых протеосомные механизмы не справляются с возросшим потоком аномальных белков, подлежащих деградации. Суммирование процессов нарушенного гомеостаза белков приводит к превышению потенциала аутофагии и становится мощным фактором воспалительной стимуляции, в частности запускает гиперпродукцию ИЛ-23 и, следовательно, ИЛ-17 [37, 38].

Нарушение процесса аутофагии имеет особое значение в развитии полигенных аутовоспалительных заболеваний, к ним относятся такие заболевания, как спондилоартриты, некоторые варианты ревматоидных артритов и прочие. Процессинг антигенов первого класса главного комплекса гистосовместимости (HLA-I класса) непосредственно связан с использованием аппарата протеасом и аутофагии, поэтому любые нарушения этих процессов приводят к аномальному функционированию HLA-класса I, особенно при носительстве таких патогенных аллелей, как HLA-B27. Повышенное сродство такого аллельного белка к интерферону- γ (ИФН- γ) является фактором мощной воспалительной стимуляции и причиной внутриклеточного стресса при деградации этого комплекса путем аутофагии.

Таким образом, нарушение процессов протеасомной деградации и аутофагии становится центральным моментом, объединяющим все аутовоспалительные заболевания в единую группу воспаления и амилоидоза.

догенеза. Аутовоспалительно-аутоиммунные заболевания — гетерогенная группа клинически разнородных заболеваний с общими механизмами патогенеза, характеризующихся сочетанием процессов аутовоспаления и аутоиммунитета, связанных с генетически детерминированными и индуцированными факторами внешней среды, дефектами активации врожденного и приобретенного иммунного ответа [1, 39].

В идеальном случае классификация аутовоспалительных заболеваний должна учитывать характер рецепторного распознавания провоцирующих патогенов, задействованные пути передачи этого сигнала, ведущие клетки и регуляторы их активности (цитокины, хемокины, простагландины), степень острофазового воспалительного ответа. Это может быть оценено по наличию молекулярных маркеров в очаге воспаления и/или по набору экспрессируемых генов задействованных клеток. Однако в настоящее время сложная сеть динамических взаимосвязей врожденного и адаптивного видов иммунитета очевидна для многих аутовоспалительных и аутоиммунных заболеваний. Первые связаны с аномальной активацией врожденной иммунной системы без каких-либо традиционных триггеров опасности, а вторые — с потерей самодискриминации/несамодискриминации. Из-за клинического и патофизиологического сходства, придающего решающую роль многофункциональному цитокину ИЛ-1, концепция аутовоспаления расширена и теперь включает ненаследственные коллагеноподобные заболевания, идиопатические воспалительные заболевания и метаболические заболевания (ревматоидный артрит, увеит, болезнь Бехчета, болезнь Стилла и др.) [40, 41].

Поскольку сообщается, что все больше пациентов имеют клинические признаки аутовоспаления и аутоиммунитета, граница между этими двумя патологическими состояниями становится размытой. Научные исследования последних лет показывают, что члены семейства ИЛ-1 играют ключевую роль в дифференцировке и функционировании врожденных и адаптивных лимфоидных клеток. Таким образом, долгое время игнорируемая костимулирующая активность ИЛ-1 теперь подтверждена. Большинство ревматических и скелетно-мышечных заболеваний можно отнести к спектру заболеваний с аутовоспалительными (включая моногенные аутовоспалительные заболевания) и аутоиммунными расстройствами. Большинство аутовоспалительных заболеваний характеризуется активацией врожденного иммунитета и инфламмасом, а классический аутоиммунитет обычно включает в себя адаптивные иммунные ответы, есть некоторые совпадения характеристик аутовоспаления и аутоиммунитета. Лучшее понимание механизмов патогенеза аутовоспаления и аутоиммунитета, а также предпочтительных цитокиновых паттернов, наблюдаемых при этих заболеваниях, могло бы помочь разработать целевые стратегии ле-

чения [39, 42]. Взаимосвязь врожденной и адаптивной иммунных систем указывает на то, что иммунологические нарушения в них действительно имеют общие ключевые патологические механизмы.

С.М. Hedrich (2016 г.) обобщил научные наблюдения на примере нарушений при ювенильном идиопатическом артрите (классическое аутовоспалительное расстройство), псориазе (заболевание смешанного типа) и системной красной волчанке (аутоиммунное заболевание) и предположения, что в зависимости от стадии и/или продолжительности заболевания индивидуальное лечение, нацеленное на врожденные и иммунные механизмы при расстройствах любой части иммунологического спектра, может контролировать активность заболевания [43].

Известно, что многие ревматические заболевания протекают с поражением не только опорно-двигательного аппарата, но и глаз. При этом в патологический процесс вовлекаются сосудистый тракт глаза, а также сетчатка и зрительный нерв. В основе поражения глаз при воспалительных ревматических заболеваниях лежат общие патогенетические механизмы развития воспаления. В большинстве случаев для определенного ревматического заболевания характерен свой тип поражения глаз. В отдельных случаях ревматическое заболевание может дебютировать с глазной симптоматикой, что, в свою очередь, может оказать помощь в поисках тех или иных ревматических заболеваний. Известно, что увеит является наиболее частым глазным проявлением многих иммуновоспалительных системных заболеваний, характеризуется он внутриглазным воспалением в разных отделах глазного яблока и в 25% случаев является основной причиной слепоты у людей молодого трудоспособного возраста (см. таблицу) [44–47].

В своем ретроспективном исследовании Р. Liberman и соавт. (2015 г.) показали, что увеит, ассоциированный с системными заболеваниями, составляет 40,4% случаев, что значительно превышает количество увеитов, вызванных инфекционными агентами (28,2%), и ниже идиопатического (41%) [46].

Патогенез неинфекционных увеитов

Важными компонентами активации иммунного воспаления при увеите считаются генетическая предрасположенность и повреждение системы иммунной привилегированности глаза (гематоофтальмический барьер). Повреждение этой системы происходит в условиях нарушений функционирования систем, определяющих иммунный гомеостаз, при которых антигены и патологические иммунные комплексы проникают в ткани глаза, где взаимодействуют со специфическими и неспецифическими компонентами иммунной защиты [48, 49].

В норме иммунологически неактивные ткани глаза начинают активироваться под воздействием

Иммуновоспалительные ревматические заболевания — частота и тип ассоциированных с ними увеитов [адаптировано по 47]
 Immune-mediated rheumatic diseases — frequency and type of associated uveitis [adapted from 47]

Заболевание	Тип увеита	Частота увеита, %
Аутовоспалительные моногенные синдромы		
Блау	Двусторонний гранулематозный панувеит	60—80
Макл—Уэлса	Передний увеит	—
TRAPS	Передний увеит	—
CINCA/NOMID	Передний увеит, задний увеит	50 20
Эссенциальная смешанная криоглобулинемия	Двусторонний хронический передний увеит	—
Рецидивирующий полихондрит	Негранулематозный увеит	Редко
Системный саркоидоз	Негранулематозный передний увеит	10—20
Реактивные артриты	Острый передний увеит	26
Аутовоспалительные—аутоиммунные заболевания		
Анкилозирующий спондилит	Острый передний увеит	20—40
Псориатический артрит	Острый передний увеит, хронический передний увеит	25
Увеит ассоциированный с HLA-B27	Острый передний увеит	15
ВЗК	Острый передний увеит. Хронический задний увеит	10—36
Болезнь Бехчета	Острый передний увеит. Хронический задний увеит. Хронический генерализованный увеит	70
Ювенильный идиопатический артрит	Острый передний увеит. Хронический передний увеит	10—30
Синдром Стилла взрослых	Гранулематозный передний увеит	Не часто
Рассеянный склероз	Передний увеит	Не часто
Классические полигенные аутоиммунные органоспецифические и органонеспецифические заболевания		
Ревматоидный артрит	Склерит, передний увеит	Редко
Аутоиммунный увеит	Острый передний увеит	15—40
Системная красная волчанка	Задний увеит офтальмоскопически и по данным ФАГД	10 29
Болезнь Шегрена	Двусторонний хронический передний увеит или хронический задний увеит	Редко
ТИНУ	Двусторонний негранулематозный передний увеит	—
Синдром Фогта—Каянаги—Харада	Двусторонний гранулематозный передний увеит, панувеит	Один из основных симптомов
Системная склеродермия	Передний увеит	У взрослых (редко)
Антифосфолипидный синдром	Передняя ишемическая оптическая нейропатия	6
Узелковый полиартерит	Задний увеит	—
Синдром Когана	Передний увеит	30
Болезнь Kawasaki	Передний увеит	80
Гранулематоз Венгера	Передний увеит, задний увеит. Панувеит. Васкулиты сетчатки	28—58

Примечание. ФАГД — флюоресцентная ангиографическая диагностика; ТИНУ — тубулоинтерстициальный нефрит с увеитом; АНЦА — антинейтрофильные цитоплазматические антитела; ВЗК — воспалительные заболевания кишечника; CINCA/NOMID (Chronic Infantile Neurological Cutaneous Arthralgic/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease) — хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром; TRAPS (Tumor Necrosis Factor Receptor Associated Periodic Syndrome) — периодический синдром, ассоциированный с мутацией гена рецептора фактора некроза опухоли.

иммуномедиаторов, и ведущую роль в этом процессе играют провоспалительные цитокины. Известно, что факторы некроза опухоли α (ФНО- α) и ИЛ-1 β способны вызывать изменения в эндотелии сосудов гематоофтальмического барьера, повышая его проницаемость и усиливая активность воспалительных процессов в глазном яблоке [50—52]. Представление о роли цитокинов в воспалительных заболеваниях глаз формируется в результате научных исследований как с включением людей, так и на экспериментальных животных. Результаты исследования, выполненного Н.А. Hylkema (1988), показали развитие воспаления после введения ИЛ-

1, ИЛ-6 и ИЛ-8 и ФНО- α в эксперименте на животных [53].

Р. Mugga и соавторы в 1990 г. впервые сообщили об интраокулярной секреции интерлейкинов при исследовании влаги передней камеры у 24 больных с гетерохромным циклитом Фукса и с увеитом, вызванным возбудителем токсоплазмоза. Полученная в результате исследования концентрация ИЛ-6 многократно превышала таковую у участников контрольной группы [54]. В том же 1990 г. D. Hoekzema, R. Hoekzema и соавторы сообщили о наличии других эндогенных медиаторов воспаления во влаге передней камеры, таких как ИЛ-1, ИЛ-6 и ФНО- α , кото-

рые на тот момент стали считать основными регуляторами местного воспаления у человека [55].

В 1992 г. D. Wakefield и A. Lloyd, W.A. Franks и соавторы опубликовали результаты своих исследований, касающиеся роли цитокинов ИЛ-1 и близкого к нему по биологическим свойствам ИЛ-6, выделенных из внутриглазной жидкости при интраокулярном воспалении (увеите) и выдвинули предположение, что эти цитокины вызывают воспаление и могут действовать как локальные сигналы усиления патологических процессов, связанных с хроническим воспалением глаз [56, 57]. В 1992 г. J.H. De Boer и соавторы доказали на примере исследования внутриглазной жидкости и стекловидного тела, что ИЛ-6 является неспецифическим маркером уровня внутриглазного воспаления при эндогенных увеитах, пролиферативных витреоретинальных заболеваниях и остром некрозе сетчатки, так как его уровень повышается и при других заболеваниях глаз (отслойка сетчатки, диабетическая ретинопатия) [58].

В 2000 г. Y.G. El-Sabrawi и соавторы при исследовании внутриглазной жидкости у пациентов с хроническим увеитом выявили прямую корреляцию матриксных металлопротеиназ 2-го и 9-го типов, способных высвобождать провоспалительные цитокины, с высоким уровнем ИЛ-1 β , ИЛ-12 и с антагонистом рецептора ИЛ-1ra [59]. W. Chen и соавторы в 2015 г. при исследовании внутриглазной жидкости на наличие 15 иммунных модуляторов воспаления у 20 пациентов с передним увеитом подтвердили повышение уровня цитокинов практически всех семейств (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-17 α , ИЛ-17f, ИЛ-21, ИЛ-25, ИЛ-31, ИФН- γ , ФНО- α и sCD40L) при остром идиопатическом и при HLA-B27-ассоциированном увеитах по сравнению с контрольной группой [60].

Х. НАО и соавторы в 2016 г. в своем проспективном исследовании отметили повышение содержания ИЛ-1 и ИЛ-6, а также воспалительного белка макрофагов (Macrophage inflammatory protein, MIP) и снижение содержания ИЛ-2, ИЛ-5 и ИЛ-21 в образцах водянистой влаги и стекловидного тела у 30 пациентов с эндофтальмитом [61]. В своем исследовании О.С. Слепова и соавт. (2002 г.) показали, что повышение ИЛ-1 и ФНО- α в слезной жидкости более выражено при двустороннем увеите, что, по их мнению, может служить прогностическим методом определения риска развития заболевания второго глаза [62].

В. Zhao и соавторы (2015) при оценке профиля экспрессии цитокинов в водянистой влаге глаза с учетом степени воспаления, количества воспалительных клеток во влаге передней камеры глаза или обо-

стрения коррелировало с экспрессией ИЛ-1 β , ИЛ-1ra, ИЛ-18 и ИЛ-36 α . Самые высокие показатели наблюдали у пациентов с увеитом, ассоциированным с HLA-B27, по сравнению с идиопатическим увеитом и с показателями у пациентов контрольной группы. Анализ цитокинов выявил повышение содержания нескольких членов семейства ИЛ-1 в водянистой влаге у пациентов с передним увеитом по сравнению с пациентами контрольной группы. Самые высокие уровни ИЛ-1 наблюдали у пациентов с увеитом, ассоциированным с HLA-B27, по сравнению с идиопатическим увеитом или с показателями у пациентов контрольной группы [63].

Заключение

Несмотря на патогенетическое разделение иммуновоспалительных заболеваний на аутовоспалительные и аутоиммунные, в большинстве случаев между ними много общего относительно спектра клинических проявлений, пусковых факторов, а также медиаторов воспаления, тканевого повреждения и подходов к фармакотерапии. Ученые предполагают, что гиперпродукция провоспалительного цитокина ИЛ-1 во многом определяет «перекрест» между аутоиммунитетом и аутовоспалением [14, 23, 25].

Аутовоспалительные реакции играют важную роль в патогенезе широко распространенных, ранее считавшихся идиопатическими заболеваний, таких как серонегативные спондилоартропатии, воспалительные заболевания кишечника и прочее. Их объединение стало возможным благодаря пониманию особенностей патогенеза, в котором ведущую роль играют генетически детерминированные нарушения врожденного иммунитета. Кроме того, аутовоспалительные реакции принимают участие в патогенезе таких классических аутоиммунных заболеваний, как, например, ревматоидный артрит и системная красная волчанка [9]. Точный патогенез неинфекционного увеита до конца не изучен, хотя сложные новые технологии, такие как множественные гранулированные тесты для оценки биологических признаков, которые могут играть ключевую роль в его патогенезе, произвели революцию в лечении сложного рефрактерного увеита. Однако предстоит еще пройти долгий путь, чтобы установить причинную связь между этими биомаркерами и патогенезом конкретных заболеваний [64].

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Rubartelli A. Autoinflammatory diseases. *Immunology Letters*. 2014;161(2): 226-230. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2013.12.013>
2. Насонов Е.Л., Александрова Е.Н., Новиков А.А. Аутоиммунные ревматические заболевания — проблемы иммунологии и персонализации

- рованной терапии. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2015;70(2):169-182.
- Nasonov EL, Alexandrova EN, Novikov AA. Autoimmune Rheumatic Diseases — Problems of immunopathology and Personalized Treatment. *Vestnik Rossijskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2015;70(2):169-182. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn.v70i2.1310>
3. Салугина С.О., Федоров Е.С., Кузьмина Н.Н., Каменеш Е.А., Захарова Е.Ю. Аутовоспалительные заболевания в ревматологии — Российский опыт. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(3):271-280. Salugina SO, Fedorov ES, Kuzmina NN, Kamenets EA, Zakharova EYu. Autoinflammatory Diseases in Rheumatology: Russian experience. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(3):271-279. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-271-279>
4. Ehrlich P. On immunity with special reference to cell life. *Proceedings of the Royal Society of London*. 1900;66:424-448.
5. McGonagle D, Dermott MF. A proposed Classification of the immunological Diseases. *PLoS Medicine*. 2006;3(8):1242-1248. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0030297>
6. McGonagle D, Wahren-Herlemus M, Dörner T. Immunogenetic mechanisms of systemic autoimmune diseases. *Lancet*. 2013;382(9894):819-831. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)609954-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)609954-X)
7. Metschnikoff E. Ueber eine Sprosspilzkrankheit der Dahnien. Beitrag zur Lehre uder den Kampf der Phagocyten gegen Krankheitserreger. *Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medicin*. 1884;96:177-195.
8. McDermott MF, Aksentijevich I, Galon J, McDermott EM, Ogunkolade BW, Centola M, Mansfield E, Gadina M, Karenko L, Pettersson T, McCarthy J, Frucht DM, Aringer M, Torosyan Y, Teppo AM, Wilson M, Karaarslan HM, Wan Y, Todd I, Wood G, Schlingens R, Kumarajeewa TR, Cooper SM, Vella JP, Amos CI, Mulley J, Quane KA, Molloy MG, Ranki A, Powell RJ, Hitman GA, O'Shea JJ, Kastner DL. Germline mutations in the extracellular domains of the 55 kDa TNF receptor, TNFR1, define a family of dominantly inherited autoinflammatory syndromes. *Cell*. 1999;97(1):133-144. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80721-7](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80721-7)
9. Ombrello MJ, Kastner DL. Autoinflammation in 2010: expanding clinical spectrum and broadening therapeutic horizons. *Nature Reviews. Rheumatology*. 2011;7(2):82-84. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.229>
10. Cho JH, Gregersen PK. Genomics and the multifactorial nature of human autoimmune disease. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(17):1612-1623. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1100030>
11. Le Bourhis L, Benko S, Girardin SE. NOD1 and NOD2 in innate immunity and human inflammatory disorders. *Biochemical Society Transactions*. 2007;35(6):1479-1484. <https://doi.org/10.1042/BST0351479>
12. Sidiropoulos PL, Goulielmos G, Voloudakis GK, Petraki E, Boumpas DT. Inflammasomes and rheumatic diseases: evolving concepts. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2008;67(10):1382-1389. <https://doi.org/10.1136/ard.2007.078014>
13. Mason DR, Beck PL, Muruve DA. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and inflammasomes in the pathogenesis of non-microbial inflammation and diseases. *Journal of Innate Immunity*. 2012;4(1):16-30. <https://doi.org/10.1159/000334947>
14. Mantovani A, Dinarello CA, Mollgona M, Garlanda C. Interleukin-1 and Related Cytokine in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*. 2019;50(4):778-795. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.019.03.012>
15. Brodsky IE, Monack D. NLR-mediated control of inflammasome assembly in the host response against bacterial pathogens. *Seminars in Immunology*. 2009;21(4):199-207. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2009/05/007>
16. Dunn A. Inflammasome activation from inflammatory disease to infection. *Biochemical Society Transactions*. 2011;39(2):669-673. <https://doi.org/10.1042/BST0390669>
17. Yu CH, Moecking J, Geyer M, Masters SL. Mechanism of NLRP1 — Mediated Autoinflammatory Disease in Humans and Mice. *Journal of Molecular Biology*. 2018;430(2):142-152. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.07012>
18. Gabay C, Lamacchia C, Palmer G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. *Nature Reviews. Rheumatology*. 2010;6(4):232-241. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2010.4>
19. Sims SE, Smith DE. The IL-1 family regulators of immunity. *Nature Reviews. Immunology*. 2010;10(2):89-102. <https://doi.org/10.1038/nri2691>
20. Bryant C, Fitzgerald RA. Molecular mechanisms involved in inflammasome activation. *Trends in Cell Biology*. 2009;19(9):455-464. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2009.06.002>
21. Church LD, Cook GP, McDermott MF. Primer: inflammasomes and interleukin 1beta in inflammatory disorders. *Nature Clinical Practice. Rheumatology*. 2008;4(1):34-42. <https://doi.org/10.1038/necprheum0681>
22. Щербина А.Ю. Аутовоспалительные заболевания — взгляд иммунолога. *Современная ревматология*. 2015;9(1):48-54. Sheherbina AYU. Autoinflammatory diseases: An immunologist's view. *Sovremennaya revmatologia*. 2015;9(1):48-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2015-1-48-54>
23. Федоров Е.С., Салугина С.О., Кузьмина Н.Н. Развитие учения об аутовоспалительных заболеваниях в XXI в. *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):5-18. Fedorov ES, Salugina SO, Kuzmina NN. Development of the doctrine of auto-inflammatory diseases in the XXI century. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):5-18. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-5-18>
24. Yang CA, Chiang BL. Inflammasomes and human autoimmunity: A comprehensive review. *Journal of Autoimmunity*. 2015;61:1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.05.001>
25. Goldbach-Mausky R, Kastner DL. Futoinflammation. The prominent role of IL-1 in monogenetic autoinflammatory diseases and implication for common illnesses. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;124(6):1141-1151. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.11.0161>
26. Насонов Е.Л., Елисеев М.С. Роль интерлейкина-1 в развитии заболеваний человека. *Научно-практическая ревматология*. 2016;54(1):60-77. Nasonov EL, Eliseev MS. The role of interleukin-1 in the development of human diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2016;54(1):60-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2016-60-77>
27. Schett G, Dayer JM, Manger B. Interleukin-1 function and role in rheumatic disease. *Nature Reviews. Rheumatology*. 2016;12(1):14-24. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.166>
28. Dinarello CA. Immunological and inflammatory function of the interleukin-1 family. *Annual Review of Immunology*. 2009;27:519-550. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.021908.132612>
29. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood*. 2011;117(14):3720-3732. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-27-3417>
30. Dinarello CA. The IL-1 family of cytokines and receptors in rheumatic diseases. *Nature Reviews. Rheumatology*. 2019;15(10):512-632. <https://doi.org/10.1038/s41584-019-0277-8>
31. Garlanda C, Dinarello CA, Mantovani A. The interleukin-1 family back to the future. *Immunity*. 2013;39(6):1003-1018. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2013.11.010>
32. Dowling JK, O'Neill LA. Biochemical regulation of the inflammasome. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*. 2012;47(5):424-443. <https://doi.org/10.3109/10409238.2012.694844>
33. Ciccarelli F, De Martinis M, Ginaldi L. An update on autoinflammatory diseases. *Current Medicinal Chemistry*. 2014;21(3):261-269. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660303>
34. Havnaer A, Han G. Autoinflammatory Disorders: A Review and Update on Pathogenesis and Treatment. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2019;20(4):539-564. <https://doi.org/10.1007/s402-57-019-00440-y>
35. Blau E.B. Familial granulomatous. Arthritis, iritis and rash. *The Journal of Pediatrics*. 1985;107(5):689-693. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80394-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80394-2)
36. Miceli-Richard C, Lesage S, Rybojad M, Prieur AM, Manouvrier-Hanu S, Häfner R, Chamaillard M, Zouali H, Thomas G, Hugot JP. CARD15 mutations in Blau syndrome. *Nature Genetics*. 2001;29(1):19-20. <https://doi.org/10.1038/ng.720>
37. Hashkes PJ, Laxer RM, Simon A. *Textbook of Autoinflammation*. Springer Switzerland, 2019.
38. Kretschmer S, Lee-Kirsch MA. Type 1 interferon mediated autoinflammation and autoimmunity. *Current Opinion in Immunology*. 2017;49:96-102. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2017.09.00>
39. Szekanecz Z, McInnes I, Schett G, Szamosi S, Benko S, Szucs G. Autoinflammation and autoimmunity across rheumatic and musculoskeletal diseases. *Nature Reviews. Rheumatology*. 2021;17(10):585-595. <https://doi.org/10.1038/s41584-021-00652-9>

40. Zong Z, Su G, Kijstra A, Yang P. Activation of the interleukin-23 interleukin-17 signalling pathway in autoinflammatory and autoimmune uveitis. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2021;80:100866. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100866>
41. Forrester JV, Kuffova I, Dick AD. Autoimmunity, Autoinflammation, and Infection in Uveitis. *American Journal of Ophthalmology*. 2018;189:77-85. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.02.019>
42. Lopalco G, Cantarini L, Vitale A, Iannone F, Anelli MG, Andreozzi L, Lapadula G, Galeazzi M, Riganio D. Interleukin-1 as a common denominator from autoinflammatory to autoimmune disorders: premises, perils, and perspectives. *Mediators of Inflammation*. 2015;2015:194864. <https://doi.org/10.1155/2015/194864>
43. Hedrich CM. Shaping the spectrum — from autoinflammation to autoimmunity. *Clinical Immunology*. 2016;165:21-28. <https://doi.org/10.1016/j.clim.2016.03.009>
44. Thorne JE, Suhler E, Skup M, Tari S, Macaulay D, Chao J, Ganguli A. Prevalence of non Infectious Uveitis in the United States. *JAMA Ophthalmology*. 2016;134(11):1237-1245. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.3229>
45. El Jammal T, Loria O, Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Kodjikian L, Sève P. Uveitis as an Open Window to systemic inflammatory Diseases. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(2):281. <https://doi.org/10.3390/jcm10020281>
46. Liberman P, Gaudio F, Berger O, Ursua CA. Causes of uveitis in a Tertiary Center in Chile: A Cross-sectional Retrospective Review. *Ocular Immunology and Inflammation*. 2015;23(4):339-345. <https://doi.org/10.3109/09273948.2014.98.1548>
47. Лисицына Т.А., Алекберова З.С., Давыдова Г.А., Решетняк Т.М., Катаргина Л.А., Насонов Е.Л. Современные представления о терапии увеитов при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):428-436. Lisitsyna TA, Alekberova ZS, Davydova GA, Reshetnyak TM, Katargina LA, Nasonov EL. Modern ideas about the treatment of uveitis in immunoinflammatory rheumatic diseases. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):428-436. (In Russ.). <https://doi.org/10.47360/1995-4484-2020-428-436>
48. Whitcup SM. The initiating stimuli for uveitis. *Eye*. 1997;11(Pt 2):167-170. <https://doi.org/10.1038/eye.1997.46>
49. Сенченко Н.Я., Шуко А.Г., Малышев В.В. *Увеиты*. М.: GEOTAR-Media; 2010. Senchenko NYa, Shchuko AG, Malyshev VV. *Uveity*. M.: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ.).
50. Еричев В.П., Петров С.Ю., Суббот А.М., Волжанин А.В., Германова В.Н., Карлова Е.В. Роль цитокинов в патогенезе глазных болезней. *Национальный журнал Глаукома*. 2017;16(1):87-101. Eriчев VP, Petrov SYu, Subbot AM, Volzhanin AV, Germanova VN, Karlova EV. Role of cytokines in the pathogenesis of eye diseases. *Natsional'nyi zhurnal Glaukoma*. 2017;16(1):87-101. (In Russ.).
51. Копеева В.Г. *Глазные болезни*. М.: Издательство «Офтальмология»; 2018. Kopeeva VG. *Glaznye bolezni*. M.: Izdatel'stvo «Oftal'mologiya»; 2018. (In Russ.).
52. Valentincic NV, de Groot-Mijnes JD, Kraut A, Korosec P, Hawlina M, Rothova A. Intraocular and serum cytokine profiles in patients with intermediate uveitis. *Molecular Vision*. 2011;17:2003-2010.
53. Hylkema HA. The role of the immune system in uveitis induced in animals. *Documenta Ophthalmologica. Advances in Ophthalmology*. 1988;70(4):339-351. <https://doi.org/10.1007/BF00157064>
54. Murray PI, Hoekzema R, van Haren MA, de Hon FD, Kijstra A. Aqueous humor interleukin-6 levels in uveitis. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 1990;31(5):917-920.
55. Hoekzema R, Murray PI, Kijstra A. Cytokines and intraocular inflammation. *Current Eye Research*. 1990;9(suppl):207-211. <https://doi.org/10.3109/0271368900899443>
56. Wakefield D, Lloyd A. The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Inflammatory Eye Diseases. *Cytokine*. 1992;4(1):1-5. [https://doi.org/10.1016/1043-4666\(92\)90028-p](https://doi.org/10.1016/1043-4666(92)90028-p)
57. Franks WA, Limb GA, Stanford MR, Ogilvie J, Wolstencroft RA, Chignell AH, Dumonde DC. Cytokine in human intraocular inflammation. *Current Eye Research*. 1992;11(suppl):187-191. <https://doi.org/10.3109/02713689208999531>
58. de Boer JH, van Haren MA, de Vries-Knoppert WA, Baarsma GS, de Jong PV, Postema FJ, Rademakers AJ, Kijstra A. Analysis of IL-6 levels in human vitreous fluid obtained from uveitis patients, patients with proliferative intraocular disorders and eye bank eyes. *Current Eye Research*. 1992;11(suppl):181-186. <https://doi.org/10.3109/02713689208999530>
59. El-Sabrawi YG, Christen WG, Foster SC. Correlation of metalloproteinase-2 and -9 with proinflammatory cytokines interleukin-1, interleukin-12 and the interleukin receptor antagonist in patients with chronic uveitis. *Current Eye Research*. 2000;20(3):211-214.
60. Chen W, Zhao B, Jiang R, Zhang R, Wang Y, Wu H, Gordon L, Chen L. Cytokine expression profile in aqueous humor and sera of patients with acute anterior uveitis. *Current Molecular Medicine*. 2015;15(6):543-549. <https://doi.org/10.2174/1566524015666150731100012>
61. Hao X, Yi C, Wang Y, Li J, Huang F, He L, Chi W. Identification of intraocular inflammatory mediators in patients with endophthalmitis. *Molecular Vision*. 2016;22:563-574.
62. Слепова О.С., Быковская Г.Н., Катаргина Л.А., Кушнир В.Н., Кордуняну Ф.В. Клинико-иммунологические факторы риска и подходы к профилактике заболевания парного глаза у больных с односторонними увеитами. *Офтальмохирургия и терапия*. 2002;2(1):49-53. Slepova OS, Bykovskaya GN, Katargina LA, Kushnir VN, Kordunyanu AV. Clinical and immunological risk factors and approaches to prevention of the paired eye impairment in the patients with monolateral uveitis. *Oftal'mokhirurgiya i terapiya*. 2002;2(1):49-53. (In Russ.).
63. Zhao B, Chen W, Jiang R, Zhang R, Wang Y, Wang L, Gordon L, Chen L. Expression profile of IL-1 family cytokines in aqueous humor and sera of patients with HLA-b27 associated anterior uveitis and idiopathic anterior uveitis. *Experimental Eye Research*. 2015;138:80-86. <https://doi.org/10.1016/j.jexer.2015.06.018>
64. Durani OM, Tehrani NN, Marr JE, Moradi P, Murray PI. Degree duration and causes of visual loss in uveitis. *The British Journal of Ophthalmology*. 2004;88(9):1159-1162. <https://doi.org/10.1136/bjo.2003.037226>

Поступила 21.01.2022

Received 21.01.2022

Принята к печати 06.05.2022

Accepted 06.05.2022

Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография-ангиография в определении прогрессирования глаукомы. Часть 2. Клинико-функциональные корреляции, мониторинг на поздней стадии и ограничения метода

© Н.И. КУРЫШЕВА^{1, 2}, А.Д. НИКИТИНА^{1, 2}

¹Медико-биологический университет инноваций и непрерывного образования ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

²Центр офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель настоящей работы — обзор данных литературы, посвященной роли оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангиографии (ОКТ-А) в диагностике глаукомы. В настоящем обзоре рассмотрены структурно-функциональные корреляции, выявляемые в процессе прогрессирования глаукомной оптиконейропатии, а также возможности применения метода на поздних стадиях заболевания. Отмечены сильные и слабые стороны ОКТ и ОКТ-А. Особое внимание уделено тому, как метод помогает оценить эффективность проводимого лечения. ОКТ является основным методом определения прогрессирования глаукомы, играющим ключевую роль в выборе тактики лечения, однако она имеет свои особенности и ограничения при использовании на поздних стадиях заболевания. ОКТ-А может оказаться полезной технологией для преодоления этой проблемы.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, первичная закрытоугольная глаукома, оптическая когерентная томография, оптическая когерентная томография-ангиография, прогрессирование глаукомы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Курышева Н.И. — <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Никитина А.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-3537-6406>

Автор, ответственный за переписку: Никитина Анастасия Дмитриевна — e-mail: ophth.nikitina@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Курышева Н.И., Никитина А.Д. Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография-ангиография в определении прогрессирования глаукомы. Часть 2. Клинико-функциональные корреляции, мониторинг на поздней стадии и ограничения метода. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):76–83. <https://doi.org/10.17116/ofaltma202313902176>

Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography for detecting glaucoma progression. Part 2. Clinical and functional correlations, monitoring of advanced glaucoma and limitations of the method

© N.I. KURYSHEVA^{1, 2}, A.D. NIKITINA^{1, 2}

¹Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russia;

²Ophthalmological Center of the Federal Medical-Biological Agency, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russia

ABSTRACT

The purpose of this study is to analyze the literature on the role of optical coherence tomography (OCT) and optical coherence tomography angiography (OCTA) in the diagnosis of glaucoma. This review considers the structural and functional correlations observed during the progression of glaucomatous optic neuropathy, as well as the capabilities of the method in late glaucoma, describes the strengths and weaknesses of OCT and OCTA, and pays particular attention to the role of OCT in assessing the effectiveness of treatment. Optical coherence tomography is the main method for determining the progression of glaucoma, which plays a key role in the choice of treatment algorithm. However, the use of OCT in far advanced glaucoma has certain particularities and limitations. OCTA can be helpful in overcoming this problem.

Keywords: primary open-angle glaucoma, primary closed-angle glaucoma, optical coherence tomography, optical coherence tomography angiography.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kuryшева N.I. — <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>

Nikitina A.D. — <https://orcid.org/0000-0003-3537-6406>

Corresponding author: Nikitina A.D. — e-mail: ophth.nikitina@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Kuryshova NI, Nikitina AD. Optical coherence tomography and optical coherence tomography angiography for detecting glaucoma progression. Part 2. Clinical and functional correlations, monitoring of advanced glaucoma and limitations of the method. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):76–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofalma202313902176>

Структурно-функциональные корреляции в процессе прогрессирования глаукомной оптиконейропатии (ГОН). В части I обзора было показано, что спектральная оптическая когерентная томография (SD-OCT) является ведущим методом в определении прогрессирования глаукомы. В то же время логично предположить, что как структурные, так и функциональные изменения при глаукоме должны быть связаны между собой. Тем не менее точная природа соотношения структура/функция в первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) по-прежнему является предметом научных дискуссий и продолжающихся исследований.

Результаты нескольких работ показали, что в глазах с начальной стадией глаукомы шансы обнаружить прогрессирование с помощью SD-OCT были выше, чем при использовании стандартной автоматизированной периметрии (SAP) [1–6]. A.T. Nguyen и соавторы показали, что у пациентов со средней и тяжелой степенью заболевания прогрессирование глаукомы по данным SD-OCT выявлялось значительно чаще, чем по результатам периметрии [7].

Структурно-функциональные связи тем очевиднее, чем больше исследований было выполнено в ходе мониторинга заболевания. По данным R.Y. Abe и соавторов, когда во время наблюдения было доступно лишь небольшое количество тестов (<8), обнаружение прогрессирования было более вероятным для SD-OCT при всех стадиях заболевания, и наоборот, когда было доступно большое количество тестов SAP (>12), шансы обнаружить изменения в глазах с развитой и далекозашедшей глаукомой были выше при использовании компьютерной периметрии по сравнению с SD-OCT [6].

С разработкой нового метода анализа поля зрения, так называемого кластерного анализа, появилась возможность обнаруживать фокальные дефекты поля зрения, которые могут быть скрыты при стандартном обследовании [8, 9]. A. Perdicchi и соавторы обнаружили, что глаза с нормальными показателями стандартного анализа поля зрения, но с патологическими изменениями в ганглиозном клеточном комплексе, по результатам SD-OCT, имели аномальные результаты кластерного анализа поля зрения и более чем в 70% случаев было обнаружено топографическое соответствие между функциональными и структурными изменениями [10].

По данным Н.И. Курышевой, в проспективном двухлетнем наблюдении прогрессирование выявлено в 9,8% случаев методом периметрии и в 19,7% — методом ОКТ. Сочетание двух методов повысило частоту выявления глаукомного прогрессирования

до 32,8% [11]. Позднее, сравнивая эти данные для ПОУГ и первичной закрытоугольной глаукомы (ПЗУГ), авторы установили, что комбинация SAP и SD-OCT позволила выявить прогрессирование более чем у половины пациентов как с ПОУГ (56,93%), так и с ПЗУГ (59,07%) [12].

В исследовании F.A. Medeiros и соавторов также было обнаружено, что для выявления прогрессирования глаукомы комбинирование методов определения толщины слоя нервных волокон сетчатки (CHVC) с помощью лазерной офтальмоскопии и периметрического индекса поля зрения (VFI) оказалось более чувствительным методом, чем каждый из них по отдельности [13].

Структурно-функциональная взаимосвязь становится более очевидной, если сравнивать данные ОКТ-А и SAP, поскольку было показано, что данные периметрии лучше коррелируют с параметрами ОКТ-А, чем с показателями ОКТ (A. Yarmohammadi и соавт.). Согласно данным E. Ghahari и соавторов, снижение значения среднего отклонения (MD) на 1 дБ связано с прогрессирующим выпадением капилляров как в перипапиллярной, так и в макулярной области — на 0,43 и 0,46% соответственно [14]. Особенно сильная взаимосвязь была обнаружена для верхнетемпоральной и нижнетемпоральной плотности перипапиллярных сосудов и пространственно соответствующих секторов поля зрения [15–18]. Это является подтверждением того, что сосудистая дисрегуляция играет значительную роль в возникновении и прогрессировании глаукомы, особенно в вышеуказанных областях, где рано проявляет себя потеря слоя нервных волокон [15, 19, 20].

A. Yarmohammadi и соавторы продемонстрировали, что результаты, полученные с помощью ОКТ-А, позволяли прогнозировать изменения поля зрения у пациентов с ПОУГ [21–23]. Предикторная роль параметров ОКТ-А была показана также в работе Н.И. Курышевой [24]. Сильная корреляция была выявлена между сниженной плотностью сосудов в макуле и средним отклонением центрального поля зрения (применялась программа 10-2 Humphrey) [25], а также между средними значениями парацентральных дефектов поля зрения (Octopus) и значениями плотности сосудов в височной перипапиллярной области [26]. Известно, что зона, в которой расположен папилломакулярный пучок, повреждается при глаукоме в последнюю очередь. Однако можно предположить, что некоторая сосудистая дисфункция и повреждение могут начаться в папилломакулярной области гораздо раньше, чем считалось ранее.

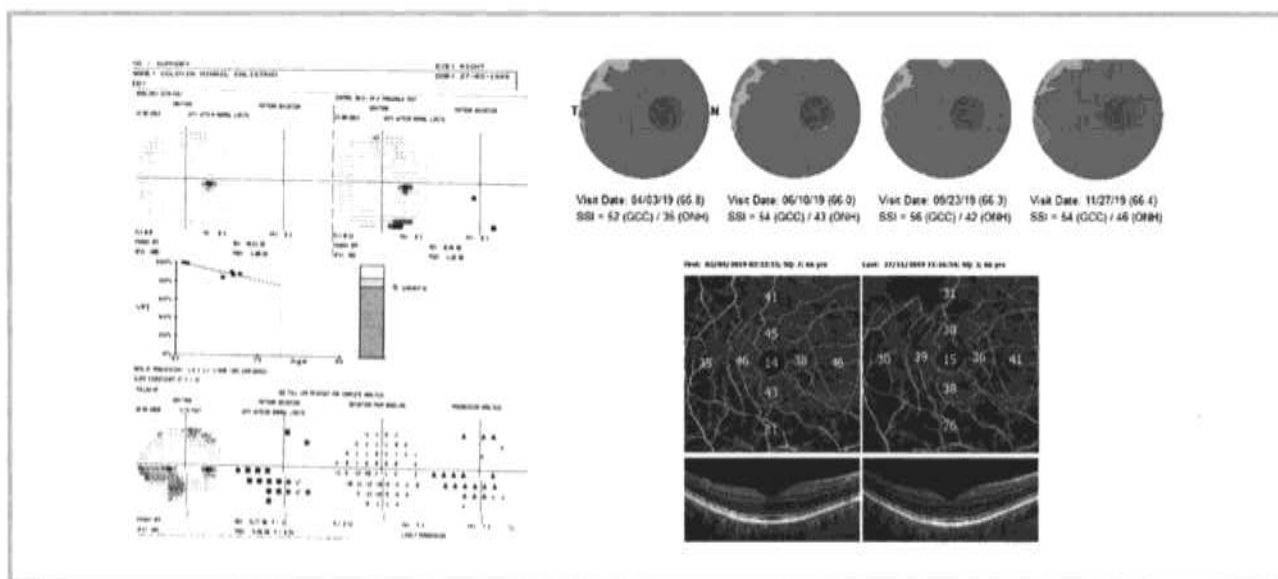


Рис. 1. Пример быстро прогрессирующего дефицита микроциркуляции в парафовеа и достоверного истончения ГКС при отсутствии потери СНВС (модифицировано из [28]).

Fig. 1. An example of a rapidly progressing deficits in parafoveal microcirculation and significant thinning of the GCC without loss of RNFL thickness (modified from [28]).

Исследование G. Holló показало, что гораздо более выражена связь функциональных параметров с плотностью капиллярной сети в макуле, нежели с толщиной ганглиозного комплекса [27]. Это еще раз говорит о том, что показатели плотности капилляров в поверхностном сплетении макулы могут быть более информативными в плане определения прогрессирования ГОН, чем толщина ганглиозного комплекса.

В работе Н.И. Курышевой и соавторов недавно была установлена корреляция между параметрами ОКТ-А, SAP и значениями внутриглазного давления (ВГД); это позволило авторам высказать предположение, что на период пандемии COVID-19 периметрия может быть временно отложена и заменена сочетанием ОКТ и ОКТ-А [28].

Еще одним перспективным параметром в плане прогнозирования функциональных дефектов по мере прогрессирования глаукомы является фовеальная аваскулярная зона (ФАЗ). Согласно данным J. Kwon и соавторов, увеличение площади ФАЗ было достоверно связано с нарастанием центральных дефектов поля зрения [29]. Кроме того, локальное увеличение площади ФАЗ пространственно коррелировало с местоположением дефектов поля зрения. R. Igarashi и соавторы, в свою очередь, пришли к выводу, что площадь ФАЗ достоверно и отрицательно коррелирует с толщиной внутренних слоев сетчатки, а также с параметрами SAP 10-2 (порог светочувствительности, фовеальный порог светочувствительности, значение MD) [30].

Несмотря на особенности и предпочтения в отношении использования того или иного метода, нет сомнений, что сочетание структурного

и функционального тестирования повышает шанс выявления прогрессирования глаукомы [31].

Заслуживает также внимания корреляция между структурными и микроциркуляторными параметрами в оценке прогрессирования ГОН. Как было отмечено выше, ввиду того что ОКТ-А — новый метод диагностики, пока не существует данных о достоверности тренда при оценке снижения плотности капиллярной сети в макуле и/или перипапиллярной сетчатке. Однако отдельные наблюдения позволяют судить о том, что это снижение отражает те или иные структурные потери. Так, на рис. 1 показано, что выпадение капилляров как в перипапиллярной сетчатке, так и в поверхностном сплетении макулы ассоциируется с достоверным истончением ганглиозного клеточного слоя (ГКС), несмотря на отсутствие достоверных изменений в СНВС.

Оценка прогрессирования ГОН на поздних стадиях. К сожалению, в настоящее время не существует общепринятых стандартов для выявления прогрессирования на поздних стадиях глаукомы. Мониторинг продвинутой ПОУГ с использованием стандартного тестирования чрезвычайно сложен, поскольку как структурные, так и функциональные тесты на этой стадии имеют меньшую ценность. Это связано с тем, что структурные изменения имеют ограниченный динамический диапазон, поскольку они значительно истончаются с течением заболевания, а функциональные исследования становятся более изменчивыми [32].

Информативность толщины СНВС в оценке прогрессирования далекозашедшей глаукомы не всегда бывает достаточной, в том числе из-за так называемого

floor effect, или минимального уровня, когда значение данного параметра достигает определенного «плато», после чего становится невозможно обнаружить дальнейшие структурные потери [33]. Редко толщина слоя нервных волокон опускается ниже значения 50 мкм и почти никогда ниже 40 мкм из-за предполагаемого наличия остаточной глиальной или невраль-ной ткани, включая кровеносные сосуды [34].

A. Belghith и соавторы впервые обнаружили, что толщина макулярного слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя может с большей точностью выявлять прогрессирование далекозашедшей стадии глаукомы, чем измерения перипапиллярного СНВС [35]. В исследовании передовых методов визуализации при глаукоме (Advanced Imaging for Glaucoma) сравнивалась информативность перипапиллярного СНВС и макулярного ганглиозного клеточного комплекса для выявления прогрессирования во всем спектре тяжести глаукомы [1]. Было обнаружено, что измерения перипапиллярного СНВС у пациентов с глаукомой на поздней стадии не имеют высокой диагностической силы, в отличие от толщины ганглиозного клеточного комплекса, который сохраняет высокую чувствительность на протяжении всего течения заболевания. При сравнении floor effect макулярного слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя, перипапиллярного СНВС и минимальной ширины нейроретинального ободка было обнаружено, что последние два параметра достигли минимального уровня измерения, и это не позволило использовать их для дальнейшего мониторинга. Напротив, измерение ГКС и внутреннего плексиформного слоя при поздних стадиях глаукомы имело клиническую значимость [33]. В то же время есть данные, что при начальной стадии глаукомы диагностическая точность исследования ганглиозного клеточного комплекса выше, чем у СНВС, а в группах с развитой и далекозашедшей стадией глаукомы диагностические возможности этих параметров сопоставимы [36].

По данным F.A. Medeiros и соавторов, при поздней стадии глаукомы снижение количества ганглиозных клеток может приводить к относительно большим изменениям MD и лишь к небольшим изменениям или отсутствию таковых для средней толщины СНВС [37].

Напротив, по данным N.N. Kolomeyer и соавторов, при далекозашедшей глаукоме клинически значимые параметры толщины СНВС сохранялись по крайней мере в одном вертикальном квадранте более чем в $\frac{1}{3}$ глаз (35%), а $\frac{2}{3}$ (66%) вообще имели показатели СНВС, превышающие те, что соответствуют floor effect [38]. Другие авторы также считают, что толщина СНВС в нижнем квадранте и нижневисочном секторе может быть наиболее информативным прогностическим маркером прогрессирования заболевания [39].

На рис. 2 показано, что у больной с развитой стадией глаукомы прогрессирование ГОН было подтверждено тренд-анализом средней толщины слоя нервных волокон, данными периметрии и ОКТ-А, чего нельзя сказать о показателях ГКС. Это может быть связано с тем, что в данном клиническом примере истончение ГКС уже достигло floor effect.

При оценке далекозашедшей глаукомы следует также учитывать, что скорость изменения толщины СНВС связана с его исходным состоянием, а именно: более быстрые темпы истончения слоя нервных волокон обнаруживаются в глазах с исходно более толстым СНВС [40–42].

Было выявлено, что ОКТ-А, в свою очередь, характеризуется более широким динамическим диапазоном, чем SAP и структурная SD-ОСТ, и, следовательно, может эффективно использоваться для выявления прогрессирования при продвинутых стадиях заболевания, когда функциональные и структурные параметры ограничены высокой вариабельностью и низкой повторяемостью [43]. Это связано с тем, что изменения при ОКТ-А достигают минимальных значений на более поздней стадии заболевания, чем структурные изменения при SD-ОСТ, что делает ОКТ-А перспективным инструментом для мониторинга глаукомы [44, 45].

На рис. 3 показаны негативные тренды для параметров ОКТ-А у больного с развитой глаукомой, когда показатели СНВС уже не могли быть использованы для оценки прогрессирования в силу того, что достигнут floor effect. Данные периметрии в этом случае дают спорный результат (possible progression).

Ограничения методов ОКТ и ОКТ-А в выявлении прогрессирования. Хотя ОКТ и ОКТ-А являются чрезвычайно полезными инструментами для мониторинга прогрессирования глаукомы, необходимо знать об ограничениях использования данных методов. Например, оценка ДЗН с помощью метода ОКТ не всегда может быть корректной, если имеются сопутствующие заболевания или особенности строения, такие как миопия высокой степени, косое вхождение диска или перипапиллярная атрофия [46].

На результат исследования также могут повлиять и артефакты. Обзор сканирований 2313 глаз с помощью Spectralis SD-ОСТ показал, что 46% из них имели по крайней мере один артефакт. Существенно повлиять на качество измерения может ошибка сегментации, при которой программа неправильно идентифицирует границы СНВС. К примеру, в исследовании Y. Liu и соавторов этот артефакт присутствовал в 11,46% сканирований. Другим распространенным артефактом является децентрация сканов, о которой сообщалось в 27,8% сканирований [47]. Если скан не центрирован на головке зрительного нерва, то СНВС кажется тоньше в одних секторах и толще — в других.

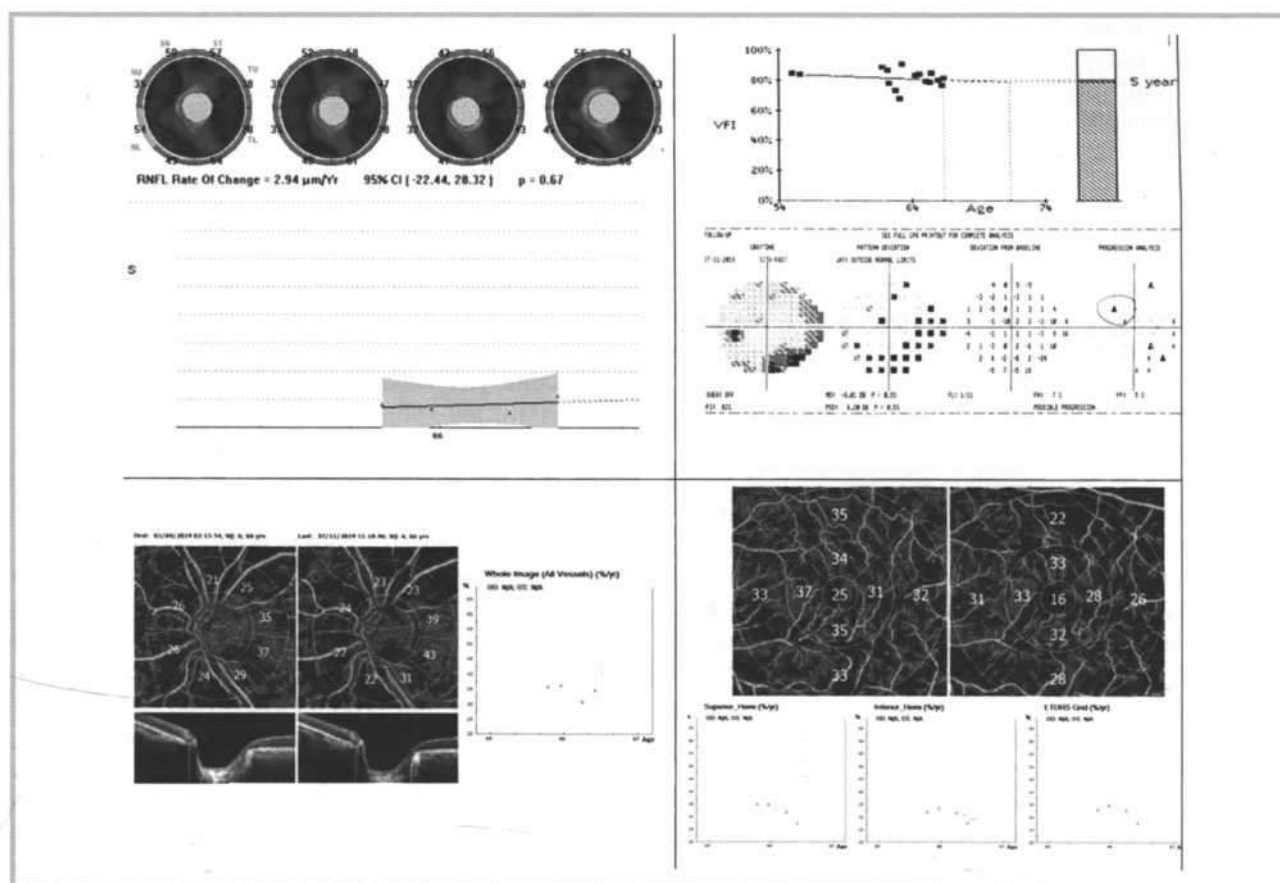


Рис. 2. Клинический случай развитой глаукомы с прогрессирующим течением. Прогрессирование подтверждено данными периметрии, ОКТ-А и тренд-анализом средней толщины слоя нервных волокон (достоверность изменений отмечена коэффициентом значимости p), но не ганглиозного комплекса сетчатки (по [11], с изменениями).

Fig. 2. A clinical case of advanced glaucoma that was confirmed by perimetry, OCT-A and trend analysis of the average thickness of the nerve fiber layer (statistical significance of the changes is specified by the confidence coefficient p), but not trend analysis of the ganglion cell complex (from [11], with changes).

Результаты сканирования методом ОКТ, кроме того, зависят от уровня сигнала и так называемых «шумов» (искажений). Так как отношение сигнал/шум при получении изображений может снизиться с течением времени из-за помутнения оптических сред (например, катаракты, помутнений стекловидного тела), это всегда необходимо учитывать при интерпретации изображений, прежде чем выносить заключение о прогрессировании заболевания [48, 49].

Частые моргания и саккадические движения глаз также могут исказить результаты сканирования. Однако новые версии SD-ОКТ имеют встроенную функцию отслеживания взгляда, которая может помочь компенсировать движение глаз, на основании регистрации кровеносных сосудов и отслеживания радужной оболочки [50].

Для технологии ОКТ-А действуют те же ограничения, которые перечислены выше. Кроме того, при поиске патологических изменений в глубоких сосудах сетчатки необходимо знать, что они могут быть скрыты или «затемнены» поверхностными кровеносными сосудами [51]. Артефакт проекции неизбежен и связан со светом, который проходит через

сосуды и отражается обратно более глубокими слоями (например, пигментным эпителием сетчатки), что на конечном изображении может проявиться «наслоением» вышележащих сосудов [52].

Автоматизированная сегментация структурно аномальной сетчатки является неизбежным ограничением ОКТ-А-визуализации. В случаях отслоения пигментного эпителия следует тщательно искать ошибки сегментации и вручную редактировать слои, если это необходимо [53]. Наконец, необходимо помнить, что ОКТ-А обнаруживает движение красных кровяных телец и поэтому очень низкая скорость кровотока, близкая к порогу чувствительности устройства, может быть не замечена [54].

Вселяет оптимизм тот факт, что артефакты в ОКТ-устройствах со временем уменьшились благодаря совершенствованию технологий. Однако практикующему врачу не стоит забывать о возможных ограничениях методов визуализации и не следует полностью полагаться на программное обеспечение.

Влияние лечения глаукомы на прогрессирование ГОН. Целью терапии глаукомы является предотвращение дальнейшего прогрессирования заболевания

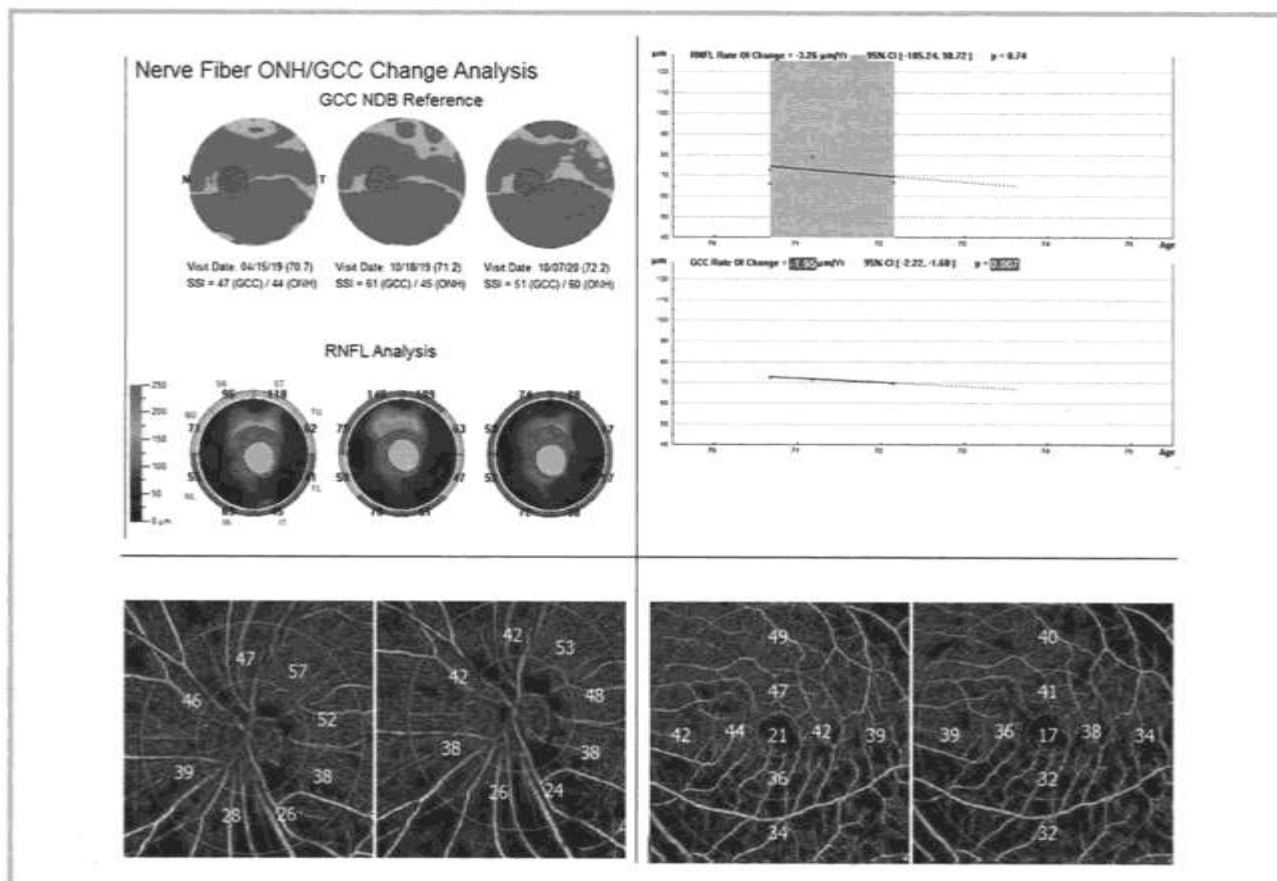


Рис. 3. Клинический пример прогрессирования развитой глаукомы, по данным ОКТ, ОКТ-А и SAP (по [11], с изменениями).
Fig. 3. Clinical example of advanced glaucoma progression observed with OCT, OCTA and SAP data (from [11], with changes).

и сохранение качества жизни. Однако известно, что консервативного лечения порой недостаточно, чтобы полностью стабилизировать глаукомный процесс. Используя данные ОКТ в динамике в течение ряда лет до селективной лазерной трабекулопластики, а затем в течение 6 лет после данной процедуры, Н.И. Курышева и соавторы показали, что при начальной стадии ПЗУГ, после проведенной периферической лазерной иридотомии, и при начальной стадии ПОУГ данный метод лазерного лечения позволяет не только нормализовать ВГД в обеих группах, но и стабилизировать глаукомную нейропатию, причем при ПЗУГ метод селективной лазерной трабекулопластики является более эффективным, чем при ПОУГ [55].

Изучая влияние трабекулэктомии на течение глаукомного процесса и регулярно выполняя ОКТ и SAP, J. Chua и соавторы сообщили, что в течение 3 мес после хирургического вмешательства наблюдалось улучшение параметров поля зрения, однако замечено ухудшение структурных параметров, что было связано с высоким послеоперационным ВГД, поздней стадией заболевания и выраженным первоначальным истончением СНВС [56]. Авторы отмечают, что уменьшение толщины СНВС удавалось выявить

начиная с первого месяца наблюдения, и резюмируют, что с помощью SD-OCT прогрессирование удается выявить даже при поздней стадии глаукомы. Другими исследованиями подтверждено, что после трабекулэктомии ухудшение показателей поля зрения продолжается, хотя и более медленными темпами, как и у пациентов, получающих медикаментозное лечение [57, 58].

A. Kotecha и соавторы показали, что примерно в $1/3$ глаз продолжалось прогрессирование глаукомы через 5 лет после трабекулэктомии, что также было определено благодаря использованию SD-OCT [59].

Следует подчеркнуть, что метод SD-OCT все чаще используется в настоящее время для оценки эффективности лечения глаукомы. Примером тому является известное исследование UKGTS, показавшее эффективность лечения глаукомы латанопростом [60].

Заключение

Следует отметить, что выявление прогрессирования является важнейшей частью мониторинга и лечения глаукомы и метод SD-OCT уже зарекомендовал себя как информативный и надежный инструмент. Однако его, несомненно, следует использовать

только в сочетании с оценкой клинической картины и данными функционального тестирования, и необходимо помнить обо всех возможных ограничениях диагностических исследований.

ОКТ-А, в свою очередь, представляет собой новую, неинвазивную технологию визуализации, которая дает информацию о нарушениях перфузии

в различных слоях сетчатки и сосудистой оболочки. Вполне вероятно, что метод окажется надежным подспорьем в определении прогрессирования при далеко зашедшей глаукоме.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zhang X, Dastiridou A, Francis BA, et al. Comparison of glaucoma progression detection by optical coherence tomography and visual field. *Am J Ophthalmol*. 2017;184:63-74. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.09.020>
- Mwanza JC, Budenz DL, Warren JL, et al. Retinal nerve fibre layer thickness floor and corresponding functional loss in glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99:732-737. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305745>
- Hood DC, Anderson SC, Wall M, et al. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:3662-3668. <https://doi.org/10.1167/iovs.06-1401>
- Banegas SA, Anton A, Morilla A, et al. Evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness, the mean deviation, and the visual field index in progressive glaucoma. *J Glaucoma*. 2016;25:229-235. <https://doi.org/10.1097/j.jg.0000000000000280>
- Vazirani J, Kaushik S, Pandav SS, Gupta P. Reproducibility of retinal nerve fiber layer measurements across the glaucoma spectrum using optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2015;63:300-305. <https://doi.org/10.4103/0301-4738.158064>
- Abe RY, Diniz-Filho A, Zangwill LM, Gracitelli CPB, Marvasti AH, Weinreb RN, Medeiros FA. The Relative Odds of Progressing by Structural and Functional Tests in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT421. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18940>
- Nguyen AT, Greenfield DS, Bhakta AS, Lee J, Feuer WJ. Detecting Glaucoma Progression Using Guided Progression Analysis with Optical Coherence Tomography and Visual Field Assessment in Eyes Classified by International Classification of Disease Severity Codes. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2(1):36-46. <https://doi.org/10.1016/j.jgla.2018.11.004>
- Mandava S, Zulauf M, Zeyen T, et al. An evaluation of clusters in the glaucomatous visual field. *Am J Ophthalmol*. 1993;116(6):684-691. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(14\)73466-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(14)73466-X)
- 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>
- Perdicchi A, de Paula A, Sordi E, Scuderi G. Cluster analysis of computerized visual field and optical coherence tomography—ganglion cell complex defects in high intraocular pressure patients or early stage glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(3):475-479. <https://doi.org/10.1177/1120672119841774>
- Курешева Н.И. Роль нарушений ретикулярной микроциркуляции в прогрессировании глаукомной оптиконейропатии. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):57-65. Kurysheva NI. The role of retinal microcirculation disorders in the progression of glaucomatous optic neuropathy. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2020;136(4):57-65. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604157>
- Kurysheva NI, Lepeshkina LV. Detection of Primary Angle Closure Glaucoma Progression by Optical Coherence Tomography. *J Glaucoma*. 2021 Mar 5. <https://doi.org/10.1097/j.jg.0000000000001829>
- Medeiros FA, Leite MT, Zangwill LM, et al. Combining structural and functional measurements to improve detection of glaucoma progression using Bayesian hierarchical models. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:5794-5803. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-7111>
- Ghahari E, Bowd C, Zangwill LM, et al. Association of macular and circum-papillary microvasculature with visual field sensitivity in advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2019;204:51-61. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.004>
- Holló G. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(4):196-201. <https://doi.org/10.4274/tjo.53179>
- Holló G. Relationship between optical coherence tomography sector peripapillary angioflow-density and Octopus visual field cluster mean defect values. *PLoS One*. 2017;12:e0171541. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171541>
- Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Raveendran S, Puttaiah NK, Venugopal JP, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CAB. Relationship of optic nerve structure and function to peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26:548-554. <https://doi.org/10.1097/j.jg.0000000000000670>
- Sakaguchi K, Higashide T, Udagawa S, et al. Comparison of sectoral structure-function relationships in glaucoma: vessel density versus thickness in the peripapillary retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:5251-5262. <https://doi.org/10.1167/iovs.17-21955>
- Nicoletta MT. Clinical clues of vascular dysregulation and its association with glaucoma. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):337-341. <https://doi.org/10.3129/i08-063>
- Flammer J, Mozaffarieh M. Autoregulation, a balancing act between supply and demand. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(3):317-321. <https://doi.org/10.3129/i08-056>
- Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Peripapillary and macular vessel density in patients with glaucoma and single hemifield visual field defect. *Ophthalmology*. 2017;124:709-719. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.01.004>
- Yarmohammadi A, Zangwill LM, Manalastas PIC, et al. Peripapillary and macular vessel density in patients with primary open-angle glaucoma and unilateral visual field loss. *Ophthalmology*. 2018;125:578-587. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.10.029>
- Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Relationship between optical coherence tomography angiography vessel density and severity of visual field loss in glaucoma. *Ophthalmology*. 2016;123:2498-2508. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.08.041>
- Kurysheva NI. Reduced retinal microcirculation may predict glaucoma. 10th Anniversary of the European Association for Predictive, Preventive and Personalised (3P) Medicine — EPMA World Congress Supplement 2020. *EPMA J*. 2020;11(S1):1-133. <https://doi.org/10.1007/s13167-020-00206-1>
- Penteado RC, Zangwill LM, Daga FB, et al. Optical coherence tomography angiography macular vascular density measurements and the central 10–2 visual field in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:481-489. <https://doi.org/10.1097/j.jg.0000000000000964>
- Holló G. Relationship Between OCT Angiography Temporal Peripapillary Vessel-Density and Octopus Perimeter Paracentral Cluster Mean Defect. *J Glaucoma*. 2017;26(5):397-402. <https://doi.org/10.1097/j.jg.0000000000000630>
- Holló G. Comparison of Thickness-Function and Vessel Density-Function Relationship in the Superior and Inferior Macula, and in the Superotemporal and Inferotemporal Peripapillary Sectors. *J Glaucoma*. 2020;29(3):168-174. <https://doi.org/10.1097/j.jg.0000000000001441>
- Курешева Н.И., Печенкина А.А., Гончарова А.С. Методы обследования больных глаукомой в период пандемии COVID-19. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):75-83. Kurysheva NI, Pechenkina AA, Goncharova AS. Examination of patients with glaucoma during the COVID-19 pandemic. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2021;137(2):75-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137021>
- Kwon J, Choi J, Shin JW, Lee J, Kook MS. Alterations of the Foveal Avascular Zone Measured by Optical Coherence Tomography Angiography in

- Glaucoma Patients With Central Visual Field Defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(3):1637. <https://doi.org/10.1167/jovs.16-21079>
30. Igarashi R, Ochiai T, Togano T, Sakae Y, Suetake A, Iikawa R, Fukuchi T. Foveal Avascular Zone Measurement Via Optical Coherence Tomography Angiography and its Relationship With the Visual Field in Eyes With Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma*. 2020;29(6):492-497. <https://doi.org/10.1097/jg.0000000000001492>
 31. Еричев В.П., Петров С.Ю., Козлова И.В., Макарова А.С., Решикова В.С. Современные методы функциональной диагностики и мониторинга глаукомы. Часть 3. Роль морфофункциональных взаимоотношений в раннем выявлении и мониторинге глаукомы. *Национальный журнал глаукома*. 2016;15(2):96-101. Erichev VP, Petrov SYU, Kozlova IV, Makarova AS, Reschikova VS. Modern methods of functional diagnostics and monitoring of glaucoma. Part 3. The role of the morphological and functional relationships in the early detection and monitoring of glaucoma. *National Journal Glaucoma = Natsional'nyy zhurnal glaukoma*. 2016;15(2):96-101. (In Russ.).
 32. Saunders LJ, Medeiros FA, Weinreb RN, Zangwill LM. What rates of glaucoma progression are clinically significant? *Exp Rev Ophthalmol*. 2016;11:227-234. <https://doi.org/10.1080/17469899.2016.1180246>
 33. Bowd C, Zangwill LM, Weinreb RN, et al. Estimating optical coherence tomography structural measurement floors to improve detection of progression in advanced glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:37-44. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.11.010>
 34. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26:688-710. <https://doi.org/10.1016/j.preteyres.2007.08.001>
 35. Belghith A, Medeiros FA, Bowd C, et al. Structural change can be detected in advanced glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:OCT511-OCT518. <https://doi.org/10.1167/jovs.15-18929>
 36. Ангелов Б., Петрова К. Оптическая когерентная томография и ее роль в диагностике глазной гипертензии, периметрической и периметрической глаукомы. *Офтальмология*. 2015;12(1):46-56. Angelov B, Petrova K. Optical coherence tomography and its role in the diagnosis of ocular hypertension, preperimetric and perimetric glaucoma. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2015;12(1):46-56. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2015-1-46-56>
 37. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, et al. The structure and function relationship in glaucoma; implications for detection of progression and measurement of rates of change. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6939-6946. <https://doi.org/10.1167/jovs.12-10345>
 38. Kolomeyer NN, Mantravadi AV, Brody G, Myers JS. Utility of Optical Coherence Tomography (OCT) in Centers For Medicare and Medicaid Services (CMS)-defined Severe Glaucoma Patients. *J Glaucoma*. 2020;29(4):241-244. <https://doi.org/10.1097/jg.0000000000001370>
 39. Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Evaluation of retinal nerve fiber layer progression in glaucoma: a study on optical coherence tomography guided progression analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:217-222. <https://doi.org/10.1167/jovs.09-3468>
 40. Lee EJ, Kim TW, Park KH, Seong M, Kim H, Kim DM. Ability of Stratus OCT to detect progressive retinal nerve fiber layer atrophy in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:662-668. <https://doi.org/10.1167/jovs.08-1682>
 41. Medeiros FA, Zangwill LM, Alencar LM, et al. Detection of glaucoma progression with stratus OCT retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:5741-5748. <https://doi.org/10.1167/jovs.09-3715>
 42. Nouri-Mahdavi K, Nikkhou K, Hoffman DC, Law SK, Caprioli J. Detection of early glaucoma with optical coherence tomography (StratusOCT). *J Glaucoma*. 2008;17:183-188. <https://doi.org/10.1097/jg.0b013e31815768c4>
 43. Kim G-N, Lee EJ, Kim H, et al. Dynamic range of the peripapillary retinal vessel density for detecting glaucomatous visual field damage. *Ophthalmol Glaucoma*. 2019;2:103-110. <https://doi.org/10.1016/j.ogla.2018.11.007>
 44. Moghimi S, Bowd C, Zangwill LM, Penteado RC, Hasenstab K, Hou H, Ghahari E, Manalastas PIC, Proudfoot J, Weinreb RN. Measurement Floors and Dynamic Ranges of OCT and OCT Angiography in Glaucoma. *Ophthalmology*. 2019;126(7):980-988. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.03.003>
 45. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Riyazuddin M, Dasari S, Venugopal JP, et al. Vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary angle closure and primary angle closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:106-115. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.02.020>
 46. Somfai GM, Salinas HM, Puliafito CA, Fernandez DC. Evaluation of potential image acquisition pitfalls during optical coherence tomography and their influence on retinal image segmentation. *J Biomed Opt*. 2007;12(4):041209. <https://doi.org/10.1117/1.2774827>
 47. Liu Y, Simavli H, Que CJ, et al. Patient characteristics associated with artifacts in Spectralis optical coherence tomography imaging of the retinal nerve fiber layer in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(3):565-576.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.12.006>
 48. Cheung CYL, Leung CKS, Lin D, et al. Relationship between retinal nerve fiber layer measurement and signal strength in optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2008;115:1347-1351. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.11.027>
 49. Johnson DE, El-Defrawy SR, Almeida DR, Campbell RJ. Comparison of retinal nerve fibre layer measurements using time domain and spectral domain optical coherence tomography systems. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:562-566. <https://doi.org/10.3129/j09-106>
 50. Langenegger SJ, Funk J, Toteberg-Harms M. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using the eye tracker and the retest function of Spectralis SD-OCT in glaucomatous and healthy control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:3338-3344. <https://doi.org/10.1167/jovs.10-6611>
 51. Jia Y, Tan O, Tokayer J, et al. Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography. *Opt Express*. 2012;20(4):4710-4725. <https://doi.org/10.1364/OE.20.004710>
 52. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK. Image Artifacts In Optical Coherence Tomography Angiography. *Retina*. 2015;35(11):2163-2180. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000765>
 53. Chen FK, Viljoen RD, Bukowska DM. Classification of image artefacts in optical coherence tomography angiography of the choroid in macular diseases. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2016;44(5):388-399. <https://doi.org/10.1111/ceo.12683>
 54. Kuehlewein L, Bansal M, Lenis TL, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of Type 1 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):739-748.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.06.030>
 55. Kuryshcheva NI, Lepeshkina LV. Selective Laser Trabeculoplasty Protects Glaucoma Progression in the Initial Primary Open-Angle Glaucoma and Angle-Closure Glaucoma after Laser Peripheral Iridotomy in the Long Term. *Biomed Res Int*. 2019;2019:4519412. <https://doi.org/10.1155/2019/4519412>
 56. Chua J, Kadziauskienė A, Wong D, Asoklis R, Lesinskas E, Quang ND, Chong R, Tan B, Girard MJA, Mari JM, Crowston JG, Aung T, Schmetterer L. One year structural and functional glaucoma progression after trabeculectomy. *Sci Rep*. 2020;10(1):2808. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59792-9>
 57. Bertrand V, Fieus S, Stalmans I, Zeyen T. Rates of visual field loss before and after trabeculectomy. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(2):116-120. <https://doi.org/10.1111/aos.12073>
 58. Baril C, Vianna JR, Shuba LM, Rafuse PE, Chauhan BC, Nicoletta MT. Rates of glaucomatous visual field change after trabeculectomy. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(7):874-878. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-308948>
 59. Kotecha A, Spratt A, Bunce C, Garway-Heath DF, Khaw PT, Viswanathan A; MoreFlow Study Group. Optic disc and visual field changes after trabeculectomy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(10):4693-4699. <https://doi.org/10.1167/jovs.08-3115>
 60. Garway-Heath D, Lascaratos G, Bunce C, Crabb D, Russell R, Shah A, Suzuki K, White E, Amalfitano F; UKGTS Investigators. The United Kingdom Glaucoma Treatment Study (UKGTS): baseline characteristics and main outcomes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(15):2619. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.07.028>

Поступила 02.05.2021

Received 02.05.2021

Принята в печать 13.07.2021

Accepted 13.07.2021

Стероидная глаукома при гемобластозах

© А.Б. СМЕРНОВА, Б.С. ПЕРШИН, Н.В. МЯКОВА

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Современные технологии лечения детей с онкогематологическими заболеваниями позволили значительно повысить показатель выживаемости пациентов этой группы, актуализировав важность сохранения их качества жизни. Больше половины пациентов, получающих длительную стероидную терапию, страдают глаукомой, которая снижает остроту зрения. В обзоре приведен анализ литературы, описывающей закономерности развития глаукомы у пациентов, получающих стероидную терапию, результаты анатомо-физиологических и биохимических изменений угла передней камеры, приводящих к развитию глаукомы.

Ключевые слова: стероидная глаукома, детские онкогематологические заболевания.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Смирнова А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

Першин Б.С. — <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

Мякова Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Автор, ответственный за переписку: Смирнова Анна Борисовна — e-mail: anja03@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Смирнова А.Б., Першин Б.С., Мякова Н.В. Стероидная глаукома при гемобластозах. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):84–88. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902184>

Steroid glaucoma in patients with hemoblastosis

© А.Б. SMIRNOVA, B.S. PERSHIN, N.V. MYAKOVA

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Modern methods of treatment have significantly increased the survival rate of children with oncohematological diseases, and along with it the importance of preserving their quality of life. More than half of patients receiving long-term steroid therapy suffer from glaucoma, which reduces visual acuity. This review analyzes the literature on the patterns of glaucoma development in patients receiving steroid therapy, the results of anatomical, as well as physiological and biochemical changes in the anterior chamber angle leading to the development of glaucoma.

Keywords: steroid glaucoma, pediatric oncohematological diseases.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Smirnova A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-3585-7595>

Myakova N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4779-1896>

Pershin B.S. — <https://orcid.org/0000-0002-6481-8608>

Corresponding author: Smirnova A.B. — e-mail: anja03@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Smirnova AB, Pershin BS, Myakova NV. Steroid glaucoma in patients with hemoblastosis. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):84–88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902184>

Анализ литературы показывает, что 5–15% случаев детской слепоты во всем мире обусловлены глаукомой детского возраста (ГДВ) [1–3]. Повышенный уровень внутриглазного давления (ВГД) — один из основных факторов риска развития глаукомы и единственный, поддающийся медикаментозному воздействию. Офтальмогипертензия — компенсаторная реакция организма на снижение ра-

ботоспособности цилиарной мышцы [4]. Она вызывается увеличением притока крови к переднему отрезку глаза, что улучшает обмен веществ в цилиарном теле и повышает его работоспособность [5, 6]. Гиперпродукция внутриглазной жидкости вызывает подъем давления, но растяжения тканей глаза не происходит в связи с компенсаторным уплотнением склеральной капсулы. Благодаря указанным

процессам зрительные функции у $2/3$ пациентов с офтальмогипертензией не страдают. У $1/3$ больных происходит истощение компенсаторных возможностей и развитие глаукомы. При глаукоме включается противоположная компенсаторная реакция — ишемизация глаза и растяжение склеры [7]. Впервые о возможной взаимосвязи применения стероидной терапии (СТ) и повышения ВГД начали говорить еще в 60-х годах XX века. Дальнейшие исследования показали, что высокодозная СТ приводит к выраженным метаболическим изменениям глазного яблока, одним из проявлений которых является отек трабекулярной сети (ТС). При длительном сохранении данного состояния развиваются стойкие морфологические изменения строения угла передней камеры глазного яблока [8]. По данным А.П. Нестерова (1990), при десятилетнем наблюдении переход офтальмогипертензии в глаукому происходил в 29% случаев, в 34% случаев офтальмогипертензия сохранялась, а в 37% отмечалось снижение уровня ВГД [9].

Изменения внутриглазного давления под воздействием стероидной терапии

Терапия глюкокортикоидами (ГК) применяется при большом спектре различных патологий детского возраста, таких как нефротический синдром, бронхиальная астма, также ГК входят в стандартную терапию острого лимфобластного лейкоза по протоколу ALL-MB-2015. При системном применении препараты этой группы способны вызывать побочные эффекты со стороны органа зрения, в частности повышение ВГД. Однако, несмотря на длительное применение СТ у детей с онкогематологическими заболеваниями (ОГЗ), влияние ее остается не до конца исследованным.

В описании клинического случая Н. Ishida и соавторов было показано повышение ВГД у 6-летнего пациента с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» [10]. На 4-й день при индукционной терапии он жаловался на боль в глазах, было выявлено повышение уровня ВГД в правом и левом глазах (35 и 37 мм рт.ст. соответственно). При осмотре глазного дна выявлено увеличение экскавации дисков зрительных нервов. Для лечения лейкоза применялась высокодозная СТ (преднизолон 60 мг/м² поверхности тела), была заподозрена стероид-индуцированная глаукома. Для купирования этого осложнения были предложены местные простагландины, бета-блокаторы и ингибиторы карбоангидразы. Местное лечение в сочетании с прекращением СТ привело к снижению ВГД до нормальных значений. Однако после проведения трансплантации клеток пуповинной крови вновь была назначена СТ (метилпреднизолон 2,1 мг/кг в сутки), на фоне которой вновь отмечалось повышение ВГД до прежних значений, которые

оставались высокими несмотря на применение местной гипотензивной терапии. В связи с этим, а также с невозможностью снижения дозы ГК было принято решение о проведении селективной лазерной трабекулопластики. Данная методика позволила снизить ВГД до нормальных значений, которые оставались таковыми в течение 18 мес после селективной лазерной трабекулопластики.

Т. Yamashita и соавторы обследовали пять пациентов с диагнозом «острый лимфобластный лейкоз» в возрасте до 6 лет, получавших химиотерапию в период с ноября 2003 г. по март 2005 г. [11]. В качестве поддерживающей терапии они получали перорально или внутривенно дексаметазон в дозах от 6 до 12 мг/м² в сутки в течение 2 нед с последующим 1-недельным снижением дозы и 5-недельным перерывом в одном цикле. Продолжительность поддерживающей терапии составила 15 циклов (от 2,5 года до 3 лет). Было проведено комплексное офтальмологическое обследование, включавшее оценку остроты зрения, ВГД, а также исследование глазного дна. В результате повышение уровня ВГД до значений свыше 21 мм рт.ст. наблюдалось у всех пациентов. ВГД повышалось до максимума в среднем $39,6 \pm 7,2$ мм рт.ст. (диапазон от 28 до 47 мм рт.ст.). Для достижения максимального ВГД потребовалось 5—11 циклов. У всех пациентов поддерживался контроль ВГД с помощью антиглаукомных препаратов. Однако у одного пациента на момент консультации уже была тяжелая глаукоматозная атрофия зрительного нерва. В связи с полученными результатами были сделаны выводы, что применение ГК в детском возрасте влечет риск повышения ВГД, поэтому необходим периодический тщательный офтальмологический осмотр, особенно у пациентов, получающих дексаметазон.

М. Sugiyama и соавторы измеряли уровень ВГД во время введения ГК у 15 пациентов (7 — мужского пола, 8 — женского) в возрасте от 4 до 15 лет (средний возраст — 9 лет) с острым лейкозом или лимфомой, проходивших лечение с января 2016 г. по декабрь 2018 г. [12]. ВГД измерялось офтальмологом в течение семи дней после начала стандартной терапии, при которой уровень ГК составлял 60 мг/м² в сутки для преднизолона и 10 мг/м² в сутки для дексаметазона. Пятнадцать пациентов прошли 52 курса химиотерапии, содержащей ГК. ВГД превышало 21 мм рт.ст. у 13 пациентов на 28 курсах. Так, 12-ти из 13-ти пациентов было назначено местное лечение, и 6 из 12 пациентов нуждались в дополнительных мочегонных средствах. ВГД во время курсов химиотерапии, содержащих дексаметазон, было достоверно выше по сравнению с ВГД во время курсов химиотерапии, содержащих преднизолон. Важно, что только два пациента жаловались на такие симптомы, как головная боль и светобоязнь, и одному из двух пациентов была проведена трабекулотомия. Результаты

осмотра глазного дна были нормальными у всех пациентов. Наблюдалось связанное с уменьшением дозы вводимого дексаметазона снижение ВГД.

C. de Queiroz Mendonca и соавторы провели проспективное описательное исследование с изменением ВГД до лечения, на 8, 14 и 28-й день лечения [13]. Были обследованы 12 пациентов. У двоих (16,66%) наблюдалась глазная гипертензия: у пациента, принимавшего дексаметазон, ВГД составляло 42 мм рт.ст. в обоих глазах на 14-й день, а у пациента, принимавшего преднизолон, — 26 мм рт.ст. в обоих глазах на 8-й день. В качестве терапии были использованы тимолола малеат 5% и бриволамид 10% два раза в день, с удовлетворительным контролем ВГД. Ни у одного пациента не было глазной гипертензии после 28-го дня, когда СТ была приостановлена. В другом исследовании этой же группы авторов было замечено, что более высокие значения ВГД были обнаружены на 8-й день, включая параметры 24, 26 и 27 мм рт.ст. Самая высокая медиана также наблюдалась на 8-й день — примерно 17 мм рт.ст. Самая низкая медиана, со значением 14 мм рт.ст., в свою очередь, приходилась на 6-й день.

Несмотря на большое количество наблюдений повышения ВГД у педиатрических пациентов с различными ОГЗ на фоне применения ГК, информации о механизме возникновения и особенностях течения офтальмогипертензии у данной категории пациентов остается немного.

Биохимические изменения угла передней камеры глаза под воздействием стероидов

На данный момент выделяют три основных патогенетических механизма: 1) ГК могут приводить к механическим изменениям в структуре ТС; 2) быть причиной отложений различных субстанций в ТС и 3) ингибировании протеаз и фагоцитоза эндотелиальных клеток трабекулы. В исследованиях различных групп ученых [8] отмечены изменения микрофиламентов, в частности F-актина, в трабекуле под действием дексаметазона, ингибирование репарации коллагена и гликозаминогликанов, необходимых для поддержания нормальной структуры решетчатой пластинки, уменьшение количества гиалуроновой кислоты и увеличение содержания хондроитинсульфата [14]. ГК ингибируют синтез простагландинов E2 и F2a в ТС, которые физиологично снижают ВГД, улучшая отток внутриглазной жидкости. Гистологические исследования показали также значительное утолщение перекладин трабекулы [15]. В ТС под действием дексаметазона отмечается уменьшение уровня активатора тканевого плазминогена [14] и металлопротеиназ [16]. Также дексаметазон ингибирует метаболизм арахидоновой

кислоты [17] и снижает фагоцитарные свойства клеток [18], что приводит к накоплению экстрацеллюлярного матрикса. Согласно данным литературы, в 98% случаев после полной отмены ГК уровень ВГД снижается до исходного в течение 10 дней, в остальных случаях — в течение 3 нед [19], однако могут возникать прогрессирующие повреждения зрительного нерва и глаукоматозные дефекты поля зрения [17]. Терапия офтальмогипертензии и глаукомы, вызванных СТ, аналогична терапии глазной гипертензии и первичной открытоугольной глаукомы [20]. В литературе описаны доказательства того, что ГК могут играть роль в нормальном физиологическом контроле ВГД. S.R. Hill с коллегами показали, что нормальное производство эндогенных ГК соответствует суточной кривой, подобной колебаниям ВГД у большинства людей [28]. В исследовании D. Husciger и соавторов удалось выявить пороговую дозу дексаметазона при пероральном приеме для развития стероидной офтальмогипертензии и глаукомы, она составила 7,5 мг/сут и более [22]. Одной из категорий пациентов, получающих высокодозную СТ, являются лица, страдающие ОГЗ. C. de Queiroz Mendonca и соавторы в своем исследовании также отмечают повышение ВГД свыше 21 мм рт.ст. у пациентов, получающих терапию дексаметазоном по поводу неходжкинской лимфомы, уже на 8-й день терапии [13]. В исследовании M. Sugiyama и соавторов, наблюдавших 15 пациентов с острым лейкозом и лимфомой, отмечалось повышение уровня ВГД до значений свыше 21 мм рт.ст. у 13 пациентов в 28 курсах из 52 при стандартной дозе ГК 60 мг/м² в сутки для преднизолона и 10 мг/м² в день для дексаметазона [12].

В исследовании S.W. Lee и соавторов было сделано предположение о наличии специфических предпосылок у детей с повышенным офтальмотоном, даже если ГК использовался в течение короткого периода времени [23]. Также была обследована группа детей, у которых ВГД не повышалось, несмотря на применение ГК в течение длительного времени [24, 25].

Несмотря на имеющиеся сведения, механизм развития стероид-индуцированной глаукомы остается дискуссионным. R. Razeghinejad и J. Katz рекомендовали в своем исследовании пациентам, получающим СТ, наблюдаться у офтальмолога и, в случае развития офтальмогипертензии, использовать ГК с более низкой активностью или стероидсберегающие препараты, а также применять антиглаукоматозное лечение [26].

Вопрос взаимосвязи стероидной офтальмогипертензии и глаукомы с особенностями лечения пациентов с ОГЗ остается малоизученным. На данный момент в литературе не выработано общепринятых критериев постановки диагноза стероидной глаукомы у педиатрических пациентов с ОГЗ, а также принципов лечения. Неизвестно также, сохраняются ли изменения

угла передней камеры и зрительного нерва после отмены препаратов, поскольку не было длительного наблюдения пациентов, перенесших стероидную офтальмогипертензию в детском возрасте. Дополнительной проблемой в педиатрической практике является также сложность в диагностике глаукоматозных изменений глазного яблока, поскольку офтальмоскопические изменения глазного дна могут отсутствовать либо являться минимальными, а при нормализации ВГД — исчезать полностью [12]. Поскольку анализ полей зрения у педиатрических пациентов затруднен и диагноз офтальмогипертензии может быть ошибочным, измерение толщины слоя нервных волокон в дополнение к рутинным обследованиям у пациентов может помочь в клинической практике [27].

Заключение

Суммируя приведенные данные, можно предположить, что повышение концентрации ГК во внутри-

глазной жидкости приводит к изменению работы ТС глаза. Результаты проведенных исследований по изучению действия ГК, приводящих к увеличению ВГД и развитию глаукоматозных изменений глазного яблока, позволяют предположить, что у пациентов с гемобластомами происходит ряд метаболических изменений в углу передней камеры и нервных волокнах сетчатки. Это явление, возможно, связано как с глюкокортикоидной и лучевой терапией, так и с биохимическим атипизмом опухолевых клеток, циркулирующих в кровотоке. Механизм развития глаукомы у этой группы пациентов до сих пор остается предметом дискуссий. Изучение данного вопроса — актуальная задача, решение которой позволит выявить факторы риска развития офтальмогипертензии у пациентов с гемобластомами, что особенно важно в педиатрической практике.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Onakpoya OH, Adegbeghinbe BO, Omotoye OJ, Adeoye AO. Causes of blindness in a special education school. *West Afr J Med*. 2011;30(1):47-50. <https://doi.org/10.4314/wajm.v30i1.69917>
- Maida JM, Mathers K, Alley CL. Pediatric ophthalmology in the developing world. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008 Sep;19(5):403-408. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e328309f180>
- Zepeda-Romero LC, Barrera-de-Leon JC, Camacho-Choza C, Gonzalez Bernal C, Camarena-Garcia E, Diaz-Alatorre C, Gutierrez-Padilla JA, Gilbert C. Retinopathy of prematurity as a major cause of severe visual impairment and blindness in children in schools for the blind in Guadalajara city, Mexico. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(11):1502-1505. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300015>
- Еричев В.П., Паниюшкина Л.А. Современный взгляд на проблему офтальмогипертензии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):305-311. Erichev VP, Panyushina LA. Modern view on ocular hypertension. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2019;135(5):305-311. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052305>
- Bonomi L, Marchini G, Marraffa M, Bernardi P, Morbio R, Varotto A. Vascular risk factors for primary open angle glaucoma: the Egna-Neumarkt Study. *Ophthalmology*. 2000;107(7):1287-1293. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(00\)00138-X](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(00)00138-X)
- Costa VP, Harris A, Stefánsson E, Flammer J, Krieglstein GK, Orzalesi N, Heijl A, Renard JP, Serra LM. The effects of antiglaucoma and systemic medications on ocular blood flow. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22(6):769-805. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(03\)00064-8](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(03)00064-8)
- Рудковская О.Д., Пишак В.П. Офтальмогипертензия и глаукома: механизмы развития (теоретико-клиническое исследование). *Вестник офтальмологии*. 2010;(3):40-43. Rudkovskaya OD, Pishak VP. Ophthalmic hypertension and glaucoma: mechanisms of development (a theoretical and clinical study). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2010;(3):40-43. (In Russ.).
- Clark AF, Brothie D, Read AT, Hellberg P, English-Wright S, Pang IH, Ethier CR, Grierson I. Dexamethasone alters F-actin architecture and promotes cross-linked actin network formation in human trabecular meshwork tissue. *Cell Motil Cytoskeleton*. 2005;60(2):83-95. <https://doi.org/10.1002/cm.20049>
- Нестеров А.П., Черкасова И.Н., Басинский С.Н. Глазная гипертензия: результаты последующего 10-летнего исследования. *Вестник офтальмологии*. 1990;106(6):3-5. Nesterov AP, Cherkasova IN, Basinskiy SN. Ocular hypertension: results of a 10-year follow-up study. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 1990;106(6):3-5. (In Russ.).
- Ishida H, Araki R, Iwase T, Naito T, Shimada A. Selective laser trabeculoplasty for steroid glaucoma in a child with leukemia. *Pediatr Int*. 2019;61(2):208-210. <https://doi.org/10.1111/ped.13754>
- Yamashita T, Kodama Y, Tanaka M, Yamakiri K, Kawano Y, Sakamoto T. Steroid-induced glaucoma in children with acute lymphoblastic leukemia: a possible complication. *J Glaucoma*. 2010;19(3):188-190. <https://doi.org/10.1097/ijg.0b013e3181af521d>
- Sugiyama M, Terashita Y, Hara K, Cho Y, Iguchi A, Chin S, Manabe A. Corticosteroid-induced glaucoma in pediatric patients with hematological malignancies. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(12):e27977. <https://doi.org/10.1002/pbc.27977>
- de Queiroz Mendonca C, de Souza CP Jr, Martins-Filho PR, Viana SS, Leal BC, Cipolotti R. Steroid-induced ocular hypertensive response in children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(11):2083-2085. <https://doi.org/10.1002/pbc.25070>
- Johnson DH, Bradley JM, Acott TS. The effect of dexamethasone on glycosaminoglycans of human trabecular meshwork in perfusion organ culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1990;31(12):2568-2571.
- Kubota T, Okabe H, Hisatomi T, Yamakiri K, Sakamoto T, Tawara A. Ultrastructure of the trabecular meshwork in secondary glaucoma eyes after intravitreal triamcinolone acetonide. *J Glaucoma*. 2006;15(2):117-119. <https://doi.org/10.1097/00061198-200604000-00007>
- Snyder RW, Stamer WD, Kramer TR, Seftor RE. Corticosteroid treatment and trabecular meshwork proteases in cell and organ culture supernatants. *Exp Eye Res*. 1993;57(4):461-468. <https://doi.org/10.1006/exer.1993.1148>
- Sihota R, Konkal VL, Dada T, Agarwal HC, Singh R. Prospective, long-term evaluation of steroid-induced glaucoma. *Eye (Lond)*. 2008;22(1):26-30. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702474>
- Bollinger KE, Smith SD. Prevalence and management of elevated intraocular pressure after placement of an intravitreal sustained-release steroid implant. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20(2):99-103. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32831d7f3a>
- Kersey JP, Broadway DC. Corticosteroid-induced glaucoma: a review of the literature. *Eye (Lond)*. 2006;20(4):407-416. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701895>
- Călugăru D, Călugăru M. Steroid induced ocular hypertension and glaucoma. *Oftalmologia*. 2009;53(3):15-33.
- Bernstein HN, Schwartz B. Effects of Long-Term Systemic Steroids on Ocular Pressure and Tonographic Values. *Arch Ophthalmol*. 1962;68(6):742-753. <https://doi.org/10.1001/archophth.1962.00960030746009>

22. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E, Hein G, Demary W, Dreher R, Zink A, Buttgerit F. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(7):1119-1124. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.092163>
23. Lee SW, Jin KH, Lee SC, Cho BS, Park SS. Cataract and glaucoma in Korean children with chronic glomerulonephritis receiving systemic corticosteroid treatment. *Acta Ophthalmol*. 2010;88(8):344-345. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01816.x>
24. Niaudet P. Treatment of childhood steroid-resistant idiopathic nephrosis with a combination of cyclosporine and prednisone. French Society of Pediatric Nephrology. *J Pediatr*. 1994;125(6 Pt 1):981-986. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(05\)82020-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(05)82020-7)
25. Loke KY, Yap HK, Zhou X, Tan SP, Chao SM, Lee KO. Efficacy and safety of one year of growth hormone therapy in steroid-dependent nephrotic syndrome. *J Pediatr* 1997;130(5):793-799. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(97\)80023-6](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(97)80023-6)
26. Rameghinejad MR, Katz LJ. Steroid-induced iatrogenic glaucoma. *Ophthalmic Res*. 2012;47(2):66-80. <https://doi.org/10.1159/000328630>
27. Cingü AK, Cinar Y, Turku FM, Sahinoglu-Keskek N, Sahin A, Sahin M, Yuksel H, Caca I. Evaluation of retinal nerve fiber layer thickness in vernal keratoconjunctivitis patients under long-term topical corticosteroid therapy. *Cutan Ocul Toxicol*. 2014;33(3):184-188. <https://doi.org/10.3109/15569527.2013.829483>
28. Hill SR, Jr Holley H L, Ulloa Starnes W R, Hibbitt LL, McNeil JH. Studies on Adrenal Cortical Activity in Patients with Rheumatoid Arthritis: The Diurnal Pattern and 24-Hour Levels of Urinary Total 17-Hydroxycorticosteroids and 17-Ketosteroids. *Arthritis Rheum*. 1959;2:114. [https://doi.org/10.1002/1529-0131\(195904\)2:2<114::aid-art1780020204>3.0.co;2-v](https://doi.org/10.1002/1529-0131(195904)2:2<114::aid-art1780020204>3.0.co;2-v)

Поступила 13.03.2022
 Received 13.03.2022
 Принята к печати 12.05.2022
 Accepted 12.05.2022

Современные подходы к лечению переднекапсулярного контракционного синдрома

© Ю.Н. ЮСЕФ^{1, 2}, А.С. ВВЕДЕНСКИЙ¹, А.А. ГАМИДОВ¹, М.Н. ИВАНОВ¹, Н.Д. ФОКИНА²

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

Переднекапсулярный контракционный синдром является специфическим осложнением непрерывного кругового капсулорексиса при различных методиках факосмульсификации. Для его лечения предложены хирургические, лазерные и комбинированные методы. Каждый из подходов к лечению переднекапсулярного контракционного синдрома имеет как свои преимущества, так и определенные проблемы и сложности. В обзоре освещено современное состояние данной проблемы факосurgerии и рассмотрены возможные перспективы совершенствования лечения.

Ключевые слова: переднекапсулярный контракционный синдром, артифакция, лечение, лазер.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юсеф Ю.Н. — e-mail: 9695949@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Введенский А.С. — e-mail: vvandrew@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8134-8089>

Гамидов А.А. — e-mail: algam@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>

Иванов М.Н. — e-mail: info@mnoo.org; <https://orcid.org/0000-0002-2001-9310>

Фокина Н.Д. — e-mail: ndf808@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2450-0395>

Автор, ответственный за переписку: Введенский Андрей Станиславович — e-mail: vvandrew@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Юсеф Ю.Н., Введенский А.С., Гамидов А.А., Иванов М.Н., Фокина Н.Д. Современные подходы к лечению переднекапсулярного контракционного синдрома. *Вестник офтальмологии*. 2023; 139(2):89–94. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902189>

Modern approaches to the treatment of anterior capsule contraction syndrome

© YU.N. YUSEF^{1, 2}, A.S. VVEDENSKIY¹, A.A. GAMIDOV¹, M.N. IVANOV¹, N.D. FOKINA²

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

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

ABSTRACT

Anterior capsule contraction syndrome is a specific complication of continuous circular capsulorhexis in various phacoemulsification techniques. Surgical, laser and combined methods have been proposed for its treatment. All approaches in the treatment of anterior capsule contraction syndrome have some advantages, as well as certain problems and difficulties. This review presents the current state of this problem of cataract surgery and possible prospects for improving the treatment.

Keywords: anterior capsular contraction syndrome, pseudophakia, treatment, laser.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Yusef Yu.N. — e-mail: 9695949@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4043-456X>

Vvedenskiy A.S. — e-mail: vvandrew@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8134-8089>

Gamidov A.A. — e-mail: algam@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9192-449X>

Ivanov M.N. — e-mail: info@mnoo.org; <https://orcid.org/0000-0002-2001-9310>

Fokina N.D. — e-mail: ndf808@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2450-0395>

Corresponding author: Vvedenskiy A.S. — e-mail: vvandrew@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Yusef Yu.N., Vvedenskiy A.S., Gamidov A.A., Ivanov M.N., Fokina N.D. Modern approaches to the treatment of anterior capsule contraction syndrome. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023; 139(2):89–94. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902189>

Внедрение в офтальмохирургическую практику методики непрерывного кругового капсулорексиса [1, 2] способствовало появлению специфического для этой техники передней капсулотомии

в ходе удаления катаракты осложнения, получившего название «переднекапсулярный контракционный синдром», который впервые был описан в 1993 г. [3, 4].

В ходе развития данного осложнения происходит фиброз и сморщивание передней капсулы хрусталика с характерным сужением переднекапсулярного отверстия вплоть до его полного зарастания, что сопровождается децентрацией и дислокацией интраокулярной линзы (ИОЛ), выраженными изменениями рефракции, нарушениями связочного аппарата хрусталика и рядом патологических изменений в других оболочках глазного яблока [5–7].

При предложенных ранее методиках передней капсулотомии в ходе фактоэмульсификации или экстракапсулярной экстракции катаракты это осложнение практически никогда не встречалось, что объясняется треугольной формой капсулотомии или зубчатым краем округлой капсулотомии, который не имеет в таких случаях тенденции к сморщиванию с сужением капсулотомического отверстия [8, 9].

Фемтолазерный капсулорексис имеет ряд существенных преимуществ, поднимающих хирургию катаракты на качественно новый уровень. Прежде всего это точно заданные форма, размер и локализация переднего капсулотомического отверстия [10–13], а также многократное сокращение продолжительности вмешательства, предсказуемость рефракционного эффекта [14, 15].

Меньшая нагрузка на связочный аппарат хрусталика делает технологию фемтолазерного капсулорексиса более предпочтительной при наличии слабости цинновых связок [16–20].

Известно, что устойчивость края переднего капсулотомического отверстия предопределяет стабильность результатов операции и зависит от биомеханических свойств капсулы и ее структуры в послеоперационном периоде. Во многих исследованиях приводятся данные, свидетельствующие о том, что проведение фемтолазерного капсулорексиса не вызывает значительного ослабления прочностных свойств капсулы и не способствует ее повреждению в области переднего капсулотомического отверстия по сравнению с мануальным способом капсулорексиса [21, 22]. Однако это мнение разделяют не все исследователи. В других работах, напротив, указывается на меньшую механическую устойчивость края капсулорексиса после использования фемтосекундного лазера [23, 24].

По мнению ряда авторов, определяющим фактором, влияющим на устойчивость и прочность края переднего капсулотомического отверстия при фемтолазерном капсулорексисе, является выбранный уровень энергии. Отмечено, что увеличение уровня энергии достоверно приводит к ослаблению механической устойчивости края фемтолазерного капсулорексиса за счет существенного повышения фототермического и деструктивного действия [13, 23].

В доступной литературе имеются лишь единичные сообщения о влиянии фемтолазерного капсулорексиса на частоту и степень выраженности

капсулярного контракционного синдрома (фимоза передней капсулы хрусталика). Согласно одному клиническому исследованию, частота и площадь сужения послеоперационного отверстия в передней капсуле хрусталика существенно меньше после фемтолазерного капсулорексиса по сравнению со стандартным мануальным способом при фактоэмульсификации [25]. Не исключено, что это может быть связано с возможным подавлением пролиферативной активности эпителиоцитов под действием фемтолазерного излучения.

Однако в другой работе указывается на быстрое развитие переднекапсулярного контракционного синдрома после фемтолазерного капсулорексиса при пигментном ретините [26].

До настоящего времени развитие переднекапсулярного контракционного синдрома (фимоза передней капсулы хрусталика) принято ассоциировать с мануальным непрерывным круговым капсулорексисом, его малым диаметром, слабостью ресничного пояса у пациентов после ультразвуковой фактоэмульсификации. Развитию данного синдрома может способствовать наблюдаемое при отягощенном анамнезе (пигментный ретинит, увеит, псевдоэкзофалиативная глаукома, сахарный диабет) ослабление ресничного пояса, в норме сдерживающего контракционные усилия со стороны капсулы хрусталика [5]. Помимо этого отмечено, что существенно чаще переднекапсулярный контракционный синдром отмечается после имплантации гидрофильных ИОЛ [27].

На современном этапе развития офтальмологии золотым стандартом лечения переднекапсулярного контракционного синдрома и предупреждения его возможных последствий является применение YAG-лазера с целью расширения капсулотомического отверстия, восстановления правильного положения оптики ИОЛ и прекращения тракций цинновых связок [28–32].

Известные способы YAG-лазерного лечения переднекапсулярного контракционного синдрома заключаются в выполнении передней послабляющей капсулотомии в радиальном направлении или параболической формы путем последовательного соединения множества лазерных перфораций передней капсулы. В результате лазерного вмешательства происходят расширение отверстия в передней капсуле хрусталика, прекращение его дальнейшего сужения, прекращение тракций цинновых связок, восстановление центриции ИОЛ, уменьшение рефракционных нарушений, возникающих вследствие деформации капсульного мешка и расположенной в нем оптики ИОЛ [33–37].

Однако при такой методике возможны осложнения в виде непрогнозируемых разрывов передней капсулы, распространяющихся на заднюю капсулу с риском дислокации ИОЛ в стекловидное тело [38, 39].

Предлагается выполнять циркулярную капсулотомию с помощью YAG-лазера, что не имеет недостатков, характерных для проведения радиального рассечения передней капсулы, но связано с определенными проблемами сохранения остатков или всего лоскута передней капсулы в передней камере глазного яблока после лазерного вмешательства [40, 41].

С целью повышения эффективности и безопасности YAG-лазерной капсулотомии и предупреждения тяжелых осложнений предложена методика комбинированной YAG-лазерной капсулотомии при переднекапсулярном контракционном синдроме. После достижения миодриза производят воздействие с помощью YAG-лазерного офтальмодеструктора, излучающего в ближнем инфракрасном диапазоне с длиной волны 1,064 мкм. С целью рассечения всей толщины капсулы энергию лазерного импульса последовательно увеличивают до сквозной точечной перфорации. Значения энергии лазерных импульсов при этом могут варьировать, но не должны превышать 2 мДж, так как большее увеличение энергии снижает прогнозируемость направления разрезов фиброзно-измененной передней капсулы. Микроперфорации передней капсулы выполняют в тангенциальном направлении (параллельно экватору хрусталика) в количестве от трех до четырех, в один ряд, в четырех косых меридианах. Нанесение микроперфораций в косых меридианах является наиболее безопасным, так как в случае возникновения нижнего разрыва капсульного мешка из-за лазерного воздействия появляется опасность дислокации ИОЛ. Затем соединяют микроперфорации передней капсулы, формируя единые тангенциально ориентированные разрезы передней капсулы хрусталика в преэкваториальной зоне. После этого последовательно производят радиально направленные микроперфорации в передней капсуле от центра к периферии. Соединение этих микроперфораций завершает формирование полноценного радиального разреза фиброзно-измененной передней капсулы. Образованное в передней капсуле отверстие имеет неправильную форму, но без тенденции к сужению. Предупреждению распространения радиальных разрезов к экватору капсульного мешка препятствуют предварительно сформированные тангенциальные (перпендикулярные радиальным) лазерные разрезы передней капсулы [32, 42].

Однако все способы YAG-лазерного воздействия на переднюю капсулу хрусталика имеют значительную продолжительность вмешательства и чаще всего производятся в несколько этапов. Для предупреждения возможных неконтролируемых разрывов передней капсулы во всех методиках имеются те или иные приемы, которые способствуют их предупреждению, но не исключают развития. Помимо развития воспалительной реакции, в большинстве случаев после YAG-лазерного вмешательства отмечается весьма существенное повышение внутриглазного давления [7, 36].

Хирургические методы лечения переднекапсулярного контракционного синдрома заключаются в иссечении центральной части фиброзно-измененной передней капсулы. В связи с необходимостью повторного хирургического вмешательства и связанного с этим риска тяжелых осложнений в настоящее время хирургические методы применяются редко, главным образом при особо плотной, по данным оптической когерентной томографии, передней капсуле, невозможности фокусировки лазера, например при нистагме, а также при полной окклюзии капсулотомического отверстия (завершившийся фимоз передней капсулы). Несмотря на необходимость повторной внутриглазной операции, в описанных выше клинических ситуациях хирургическое иссечение измененной передней капсулы оказывается зачастую менее травматичным по сравнению с многократными YAG-лазерными вмешательствами, связанными с высоким суммарным уровнем энергии, а также позволяет быстрее восстановить зрительные функции [7, 42–44].

В ходе хирургического вмешательства изначально выполняют вискодиссекцию передней капсулы, что позволяет полностью отделить ее от поверхности оптики ИОЛ. После этого производят тангенциальные надрезы края капсулорексиса микроножницами с последующим удалением сформированных лоскутов передней капсулы. При полном заращении капсулотомического отверстия предварительно выполняют вскрытие передней капсулы одноразовой иглой с изогнутым наконечником. Предлагается также использовать в качестве первого этапа вмешательства для вскрытия фиброзно-измененной передней капсулы YAG-лазер [7, 43, 45]. Помимо микроножниц, удаление центральной зоны передней капсулы может быть выполнено с помощью специального витреотома [7, 46].

Кроме специального витреотома, предлагается расширение капсулотомического отверстия диатермическим микрозондом, которым воздействуют на периферический лоскут передней капсулы с последующим удалением сформированного центрального кольца [47].

Общеизвестные проблемы хирургических и YAG-лазерных методов лечения способствовали поиску других способов лечения переднекапсулярного контракционного синдрома. В частности, в последние годы предложена комбинированная методика, заключающаяся в проведении круговой передней капсулотомии фемтосекундным лазером с последующим удалением сформированного лазером кольцевидного центрального лоскута передней капсулы через клапанный микроразрез роговицы по лимбу [48–50].

На сегодняшний день предложена трехэтапная методика лечения переднекапсулярного контракционного синдрома. На первом хирургическом этапе, который проводят в условиях операционной, после формирования клапанных микроразрезов по лимбу

производят вискодиссекцию передней капсулы хрусталика, добиваясь ее отделения от передней поверхности оптики ИОЛ. Переднюю камеру также заполняют вискоэластиком, достигая нормализации внутриглазного давления.

На втором этапе производят круговую капсулотомию с помощью фемтосекундного лазера диаметром от 4,4 до 5,0 мм. ОКТ-устройство фемтолазерной системы позволяет центрировать капсулотомию, определять глубину воздействия лазером для профилактики повреждения оптики ИОЛ лазерным излучением. Помимо этого с помощью ОКТ-устройства определяют плотность фиброзно-измененной передней капсулы хрусталика. Рекомендуемая авторами мощность лазерного излучения с учетом фиброза и увеличенной толщины передней капсулы составляет 15 мДж. Авторы не отмечали вытекания вискоэластика в ходе докинга интерфейса фемтосекундного лазера, но при этом не исключают такого осложнения процедуры.

Для выполнения третьего этапа пациента возвращают в операционную и удаляют сформированное центральное кольцо фиброзно-измененной передней капсулы микропинцетом 23-gauge. В случае сохранения «мостиков» передней капсулы их аккуратно разрывают тем же микропинцетом. На завершающем этапе удаляют вискоэластик из передней камеры [49, 51].

Другие авторы считают возможное поверхностное повреждение оптики ИОЛ на ее периферии излучением фемтосекундного лазера несущественным осложнением лазерной процедуры, не влияющим на качество зрения, и предлагают двухэтапную комбинированную методику [48, 50, 52, 53].

При выполнении двухэтапного комбинированного лечения на первом фемтолазерном этапе с помощью оптического когерентного томографа хирургической лазерной системы формируют ОКТ-картину, определяют толщину фиброзно-измененной передней капсулы хрусталика, диаметр фемтолазерной капсулотомии. По мнению авторов методики, предпочтительнее выполнять фемтолазерную капсулотомию в местах наибольшего разделения передней капсулы хрусталика

и передней поверхности оптики ИОЛ. Мощность применяемого лазерного излучения остается дискуссионным вопросом, ее определяют главным образом на основании оптической плотности фиброзно-измененной передней капсулы. Толщину и степень плотности передней капсулы определяют по данным полученной ОКТ-картины. После проведения фемтолазерной капсулотомии пациента переводят в операционную. Через парацентезы по лимбу вводят вискоэластик в переднюю камеру и разделяют возможные сращения между передней капсулой и оптикой ИОЛ. Сформированное центральное кольцо передней капсулы удаляют с помощью пинцета для капсулорексиса. При сохранении «мостиков» передней капсулы по окружности фемтолазерного рассечения их рассекают витреальными микроножницами 23-gauge. На завершающем этапе операции удаляют оставшийся в передней камере вискоэластик [50, 53].

Необходимо отметить, что эти публикации об использовании фемтосекундного лазера носят единичный характер. К сожалению, изложенный в них материал не содержит конкретных подходов, обеспечивающих одновременно эффективное и безопасное фемтолазерное рассечение фиброзно-измененной капсулы при переднекапсулярном контракционном синдроме. Кроме того, согласно этим работам применение фемтосекундного лазера при переднекапсулярном контракционном синдроме сопряжено с необходимостью проведения второго — хирургического — этапа, заключающегося в устранении сформированных «мостиков» в области лазерных разрезов передней капсулы и последующем извлечении иссеченного фрагмента капсулы. В связи с изложенным представляется актуальным проведение дальнейших исследований в направлении поиска оптимальных и менее инвазивных фемтолазерных технологий, в том числе на основе применения комбинированных лазерных вмешательств, которые смогли бы обеспечить эффективное и безопасное лечение переднекапсулярного контракционного синдрома.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gimbel H, Neuhann T. Development, advantages and methods of the continuous circular capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg.* 1990;16(1):31-37. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(13\)80870-X](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(13)80870-X)
- Gimbel H. Two-stage capsulorhexis for endocapsular phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg.* 1990;16(2):246-249. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(13\)80739-0](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(13)80739-0)
- Davison J. Capsule contraction syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 1993;19(5):582-589. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(13\)80004-1](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(13)80004-1)
- Hansen S, Crandall A, Olson R. Progressive constriction of the anterior capsular opening following intact capsulorhexis. *J Cataract Refract Surg.* 1993;19(1):77-82. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(13\)80287-8](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(13)80287-8)
- Аверкина Е.А., Гамидов А.А., Большунов А.В., Гамидов Г.А. Контракционный капсулярный синдром при артификации. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(5):92-97.
- Averkina EA, Gamidov AA, Bol'shunov AV, Gamidov GA. Capsule contraction syndrome in pseudophakia. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii.* 2017;133(5):92-97. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133592-97>
- Аветисов С.Э., Гамидов А.А., Федоров А.А., Новиков И.А., Аверкина Е.А., Комратова Л.В., Сурнина З.В. Комплексная морфологическая оценка передней капсулы хрусталика при капсулярном контракционном синдроме. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(3):57-64.
- Avetisov SE, Gamidov AA, Fyodorov AA, Novikov IA, Averkina EA, Komratova LV, Surnina ZV. Complex morphological assessment of anterior capsule of the lens in patients with capsular contraction syndrome. *Russian*

- Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2018;134(3):57-64. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134357>
7. Altintas AGK. Capsule contraction syndrome: incidence, Pathogenesis, prevention and treatment alternatives. *Trends Ophthalmol*. 2019;Feb.07:000131. <https://doi.org/10.32474/TOOAJ.2019.02.000131>
 8. Apple D, Park S, Merkley K, Brems R, Richards S, Langley K, Piest K, Isenberg R. Posterior chamber intraocular lenses in a series of 75 autopsy eyes. *J Cataract Refract Surg*. 1986;12(4):358-362. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(86\)80095-5](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(86)80095-5)
 9. Sharma B, Abell R, Arora T, Antony T, Vajpayee RB. Techniques of anterior capsulotomy in cataract surgery. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(4):450-460. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1728_18
 10. Nagy Z, Kránitz K, Takacs A, Miháitz K, Kovács I, Knorz M. Comparison of intraocular lens decentration parameters after femtosecond and manual capsulotomies. *J Refract Surg*. 2011;27(8):564-569. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20110607-01>
 11. Filkorn T, Kovács I, Takács A, Horváth E, Knorz MC, Nagy ZZ. Comparison of IOL power calculation and refractive outcome after laser refractive cataract surgery with a femtosecond laser versus conventional phacoemulsification. *J Refract Surg*. 2012;28(8):540-544. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20120703-04>
 12. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Иванов М.Н., Аветисов К.С. Гибридная фактоэмulsionификация: новый этап в совершенствовании хирургии катаракты (?). *Вестник офтальмологии*. 2014;130(2):4-7. Aветисов SE, Mamikonian VR, Iusef YuN, Iusef SN, Ivanov MN, Aветисов KS. Hybrid phacoemulsification: a new stage in the improvement of cataract surgery (?). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2014;130(2):4-7. (In Russ.).
 13. Аветисов К.С., Иванов М.Н., Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Асламзюва А.Э., Фокина Н.Д. Морфологические и клинические аспекты передней капсулотомии в фактохирургии с применением фемтосекундного лазера. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(4):83-88. Aветисов KS, Ivanov MN, Yusef YuN, Yusef SN, Aslamazova AE, Fokina ND. Morphological and clinical aspects of anterior capsulotomy in femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2017;133(4):83-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2019133483-88>
 14. Daya SM, Nanavaty MA, Espinosa-Lagana MM. Translenticular hydrodissection, lens fragmentation, and influence on ultrasound power in femtosecond laser-assisted cataract surgery and refractive lens exchange. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(1):37-43. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.07.040>
 15. Packer M, Teuma E, Glasser A, Bott S. Defining the ideal femtosecond laser capsulotomy. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1137-1142. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306065>
 16. Chee SP, Wong MH, Jap A. Management of Severely Subluxated Cataracts Using Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery. *Am J Ophthalmol*. 2017;173:7-15. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.021>
 17. Паштаев Н.П., Куликов И.В., Пикусова С.Н. Фемтолазер-ассистированная экстракция катаракты и традиционная фактоэмulsionификация при подвывихе хрусталика. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(3):65-72. Pashataev NP, Kulikov IV, Pikusova SN. Femtosecond laser-assisted cataract surgery and conventional phacoemulsification cataract surgery in patients with lens subluxation. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2018;134(3):65-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134365>
 18. Teshigawara T, Meguro A, Sanjo S, Hata S, Mizuki N. The advantages of femtosecond laser-assisted cataract surgery for zonulopathy. *Int Med Case Rep J*. 2019;12:109-116. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S189367>
 19. Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н., Введенский А.С., Алхари Л., Фокина Н.Д., Альхумиди К. Результаты гибридной (фемтолазерной) фактоэмulsionификации перерезанной катаракты при подвывихе хрусталика. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):40-45. Yusef YuN, Yusef SN, Vvedenskiy AS, Alkharki L, Fokina ND, Alhumidi K. Results of hybrid (femtosecond laser-assisted) phacoemulsification of hypermature cataract in patients with lens subluxation. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2021;137(1):40-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20211370140>
 20. Юсеф Ю.Н., Введенский А.В., Альхумиди К., Фокина Н.Д., Демидов А.Л. Хирургическое лечение перерезанной катаракты при узком зрачке и подвывихе хрусталика. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):175-180.
 - Yusef YuN, Vvedenskiy AS, Alhumidi K, Fokina ND, Demidov AL. Surgical treatment of hypermature cataract in patients with lens subluxation and small pupil. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2021;137(5):175-180. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137052175>
 21. Анисимова С.Ю., Трубилин В.Н., Трубилин А.В., Анисимов С.И. Сравнение механического и фемтосекундного капсулорексиса при фактоэмulsionификации катаракты. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2012;12(4):16-18. Anisimova SYu, Trubilin VN, Trubilin AV, Anisimov SI. Compare mechanical and femtosecond capsulorhexis in phacoemulsification. *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgiya*. 2012;12(4):16-18. (In Russ.).
 22. Auffarth G, Reddy K, Ritter R. Comparison of the maximum applicable stretch force after femtosecond laser-assisted and manual anterior capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(1):105-109. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.08.065>
 23. Sandor GL, Kiss Z, Boeska ZI, et al. Evaluation of the mechanical properties of the anterior lens capsule following femtosecond laser capsulotomy at different pulse energy settings. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:153-157. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20150220-02>
 24. Аветисов К.С., Бахчиева Н.А., Аветисов С.Э., Новиков И.А., Беликов Н.В., Хайдукова И.В. Биомеханические показатели передней капсулы хрусталика после мануальной и фемтолазерной капсулотомии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):4-12. Aветисов KS, Bakhchieva NA, Aветисов SE, Novikov IA, Belikov NV, Khaydukova IV. Biomechanical properties of the anterior lens capsule after manual and femtosecond capsulotomy. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2019;135(1):4-12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135014>
 25. Zeng Z, Zhang G. Comparison of the lens capsular changes between femtosecond laser-assisted phacoemulsification and conventional phacoemulsification for cataract patients with diabetes. *Chinese J Exper Ophthalmol*. 2019;12:793-798.
 26. Johnson W, Magrath G, Perry L. Rapid anterior capsule contraction after femtosecond laser-assisted cataract surgery in a patient with retinitis pigmentosa. *JCRS Online Case Rep*. 2018;7(2). <https://doi.org/10.1016/j.jcro.2018.11.001>
 27. Wang Y, Wang W, Zhu Y, Xu J, Luo C, Yao K. Comparison Study of Anterior Capsule Contraction of Hydrophilic and Hydrophobic Intraocular Lenses Under the Same Size Capsulotomy. *Trans Vis Sci Technol*. 2022;11(1):24. <https://doi.org/10.1167/tvst.11.1.24>
 28. Srinivasan S, van der Hoek J, Green F, Atta HR. Tractional ciliary body detachment, choroidal effusion, and hypotony caused by severe anterior lens capsule contraction following cataract surgery. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(10):1261-1262. <https://doi.org/10.1136/bjo.85.10.1260a>
 29. Musa F, Aralikatti AK, Prasad S. Choroidal effusion and hypotony caused by severe anterior lens capsule contraction following cataract surgery. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14(2):153-155. <https://doi.org/10.1177/112067210401400212>
 30. Michael K, O'Colmain U, Vallance JH, Cormack TG. Capsule contraction syndrome with haptic deformation and flexion. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:686-689. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.09.042>
 31. Fontana L, Coassin M, Iovieno A, Moramarco A. Cataract surgery in patients with pseudoexfoliation syndrome: Currents updates. *Clin Ophthalmol*. 2017;11(7):1377-1383. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S142870>
 32. Гамидов А.А., Анджелова Д.В., Аверкина Е.А., Сурнина З.В. Значение ультразвуковой биомикроскопии в оценке результатов лазерного лечения при капсулярном контрактном синдроме. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(6):26-32. Gamidov AA, Andjelova DV, Averkina EA, Surnina ZV. The importance of ultrasound biomicroscopy in assessing the results of laser treatment in capsular contractile syndrome. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2021;137(6):26-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113706126>
 33. Chawla JS, Shaikh MH. Neodymium:YAG laser parabolic anterior capsulotomy in extreme capsule contraction syndrome. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25(10):1415-1417. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(99\)00154-6](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(99)00154-6)
 34. Deokule S, Mukherjee S, Chew C. Neodymium:YAG laser anterior capsulotomy for capsular contraction syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers Imag*. 2006;37:99-105.

35. Hayashi K, Yoshida M, Hirata A, Hayashi H. Anterior capsule relaxing incisions with neodymium:YAG laser for patients at high-risk for anterior capsular contraction. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(1):97-101. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.07.027>
36. Ye H, Zhang J, Qian Y. Long-term follow-up of neodymium:YAG laser anterior capsulotomy for the treatment of anterior capsular phimosis. *J Int Med Res*. 2018;46(9):3692-3697. <https://doi.org/10.1177/0300060518777652>
37. Narraware SH, Bawankule PK. Anterior capsular phimosis. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(9):1476. https://doi.org/10.4103/ijo.392_19
38. Framme C, Hoerauf H, Roider J, Laqua H. Delayed intraocular lens dislocation after neodymium:YAG laser capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(11):1541-1543. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(98\)80182-X](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(98)80182-X)
39. Tuft ST, Talks SJ. Delayed dislocation of foldable plate-hapticsilicone lenses after Nd:YAG laser anterior capsulotomy. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):586-588. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(98\)00124-X](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(98)00124-X)
40. Kim HD, Kim JM, Jung JJ. Complete occlusion of anterior capsulorhexis after uneventful cataract surgery treated with YAG laser capsulotomy. *BMC Ophthalmol*. 2017;17:233. <https://doi.org/10.1186/s12886-017-0630-0>
41. Wilde C, Ross A, Awad M, Chen H, Dua H. Management of anterior capsular contraction syndrome pitfall of circular capsulotomy technique with the neodymium:YAG laser. *Eye (Lond)*. 2018;32(9):1546-1548. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0125-0>
42. Гамидов А.А., Аверкина Е.А., Большунов А.В., Федоров А.А. Технология комбинированной лазерной капсулотомии при переднекапсулярном контрактном синдроме в искусственных глазах. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(6):45-49. Gamidov AA, Averkina EA, Bolshunov AV, Fedorov AA. Combined YAG-laser capsulotomy in pseudophakic patients with anterior capsular contraction syndrome. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2017;133(6):45-49. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133645-49>
43. Wong W, Ing M, Ling C. Complete Anterior Capsule Ohimosis Following Cataract Surgery in a Patient with a History of Retinopathy of Prematurity, Nystagmus, and a Narrow Angle. *Case Rep Ophthalmol*. 2019;10(2):274-280. <https://doi.org/10.1159/000502282>
44. Xu D-J, Wu H-J, Zhang L-J. Application of capsular bag relaxation for capsular contraction syndrome. *Exp Ther Med*. 2020;20(2):1115-1120. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8773>
45. Panagopoulos A, Chaloulas K, Kirkby G. A New approach in the surgical management of anterior capsular phimosis syndrome. *Ophthalmic Res*. 2009;42(4):221-223. <https://doi.org/10.1159/000232947>
46. Yeh PC, Goins KM, Lai WW. Managing anterior capsule contraction by mechanical widening with vitrector-cut capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(2):217-220. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(01\)01031-8](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(01)01031-8)
47. Mohr AM, Eckardt C. Diathermy capsulotomy to remove fibrotic anterior capsules in pseudophakic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 1997;23(2):244-247. [https://doi.org/10.1016/S0886-3350\(97\)80348-3](https://doi.org/10.1016/S0886-3350(97)80348-3)
48. Schweitzer C, Tellouck I, Gaboriau T, Leger F. Anterior capsule contraction treated by femtosecond laser. *J Refract Surg*. 2015;31(3):202-204. <https://doi.org/10.3928/108159X-20150224-04>
49. Gerten G, Schultz M, Obereide U. Treating capsule contraction syndrome with a femtosecond laser. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(9):1255-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.07.020>
50. Marengo M, Magiantini P, Scuderi L, Lambiasi A, Sacchetti M. A Modified Femtosecond Laser Technique for Anterior Capsule Contraction Syndrome. *J Ophthalmol*. 2020;2020:9423267. <https://doi.org/10.1155/2020/9423267>
51. Toto L, Viggiano P, Vecchiario L, Evangelista F, Borrelli Mastropasqua L. Anterior capsule contraction syndrome: a successful multimodal therapeutic approach. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(8):1356-1358. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.08.20>
52. Ibarz M, Rodriguez-Prats JL, Tana P. Femtosecond laser-assisted capsulotomy for treatment of bilateral anterior capsule contraction. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(2):289-292. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.12.013>
53. Larco Recalde P, Larco C, Torres D, Larco P. Femtosecond laser assisted capsulotomy in the treatment of capsule contraction case report. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2020;20:100893. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2020.100893>

Поступила 23.03.2022

Received 23.03.2022

Принята к печати 06.07.2022

Accepted 06.07.2022

Современные возможности патогенетически ориентированной терапии синдрома «сухого глаза»

© В.В. БРЖЕСКИЙ

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

В комплексном лечении больных с синдромом «сухого глаза» (ССГ) в последние годы достойное место занимает противовоспалительная терапия, в структуре которой все большее значение приобретают препараты циклоспорина. С учетом иммуносупрессорного эффекта циклоспорина А, реализуемого посредством препятствования активации Т-лимфоцитов в тканях глазной поверхности, его местное применение при ССГ имеет выраженную патогенетическую направленность. Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что инстилляцией циклоспорина в конъюнктивальную полость способствуют повышению суммарной слезопродукции, а также восстановлению сниженной плотности бокаловидных клеток в конъюнктиве больных с ССГ. Положительный эффект закапываний циклоспорина А убедительно продемонстрирован в комплексной терапии больных с весенним и атопическим кератоконъюнктивитом, поверхностным точечным кератитом Тайджесона, аутоиммунными кератитами, дисфункцией мейбомиевых желез и т. д. Однако одной из существенных проблем, связанных с инстилляциями циклоспорина А, является раздражающий эффект препарата. Это обстоятельство стимулировало разработку безопасного и переносимого при инстилляциях в конъюнктивальную полость препарата — бесконсервантного 0,1% циклоспорина А под названием Икервис (Ikervis; Santen, Япония). Носитель препарата представлен слезозаменителем Катионорм (Santen), одним из преимуществ которого является его стабилизирующий слезную пленку и обеспечивающий протекцию глазной поверхности от раздражающего действия циклоспорина эффект. По данным многочисленных клинических исследований, инстилляцией глазных капель Икервис позволяют повысить эффективность комплексной терапии больных с ССГ (особенно развившимся на почве синдромов Шегрена, Стивенса—Джонсона, реакции «трансплантат против хозяина»), с аллергическими заболеваниями роговицы и конъюнктивы (весенний, атопический кератоконъюнктивит), с болезнью трансплантата роговицы и т.п. Высокая эффективность и безопасность препарата позволяют рекомендовать Икервис к широкому клиническому применению.

Ключевые слова: синдром «сухого глаза», противовоспалительная и иммуносупрессорная терапия, циклоспорин-А, Икервис.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Бржеский В.В. — <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>

Автор, ответственный за переписку: Бржеский Владимир Всеволодович — e-mail: vvbrzh@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бржеский В.В. Современные возможности патогенетически ориентированной терапии синдрома «сухого глаза». *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):95–103. <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902195>

Modern possibilities of pathogenetically oriented therapy for dry eye syndrome

© V.V. BRZHESKIY

Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

In recent years, anti-inflammatory therapy has become a significant part of the complex approach to treatment of patients with dry eye syndrome (DES), with cyclosporine preparations becoming increasingly important in the structure of the therapy. Taking into account the immunosuppressive effect of cyclosporine A, which is realized through hindering the activation of T-lymphocytes in the tissues of the ocular surface, its topical application in DES has a pronounced pathogenetic focus. Numerous clinical studies have shown that instillations of cyclosporine into the conjunctival cavity contribute to an increase in total tear production, as well as recovery of the density of goblet cells in the conjunctiva of DES patients. The positive effect of cyclosporine A instillations has been convincingly demonstrated in the complex therapy of patients with vernal and atopic corneal conjunctivitis, Thygeson's superficial punctate keratitis, autoimmune keratitis, meibomian gland dysfunction, etc. However, one significant problem associated with cyclosporine A instillations is the irritating effect of the drug. That prompted the development of a drug that is safe and tolerable during instillations into the conjunctival cavity — preservative-free 0.1% cyclosporine A labelled Ikervis (Santen, Japan). The drug carrier is artificial tear Cationorm (Santen), which has an advantage of stabilizing the tear film and protecting the ocular surface from the irritating effect of cyclosporine. According to numerous clinical studies, Ikervis instillations can improve the effectiveness of complex therapy in patients with DES (especially secondary to Sjögren syndrome, Stevens-Johnson syndrome, graft-versus-host disease), with allergic diseases of the cornea and conjunctiva (spring, atopic corneal conjunctivitis), with corneal transplant disease, and other similar conditions. The high efficacy and safety of Ikervis constitute the reason to recommend it for wide clinical use.

Keywords: dry eye syndrome, anti-inflammatory and immunosuppressive therapy, cyclosporine-A, Ikervis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Brzheskiy V.V. — <https://orcid.org/0000-0001-7361-0270>Corresponding author: Brzheskiy V.V. — e-mail: vvbrzh@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Brzheskiy V.V. Modern possibilities of pathogenetically oriented therapy for dry eye syndrome. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):95–103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202313902195>

Интерес офтальмологов к проблеме синдрома «сухого глаза» (ССГ) не ослабевает на протяжении уже многих лет. Это обусловлено его широкой распространенностью, с одной стороны, и нередко развивающимися тяжелыми осложнениями, вплоть до потери зрительных функций (а иногда даже глазного яблока), — с другой.

Однако внимание к рассматриваемой проблеме связано и с успехами в разработке медикаментозных средств лечения таких больных, которые, с учетом разнородности этиологии и патогенеза заболевания, также характеризуются заметным многообразием. Ниже перечислены основные группы препаратов, нашедшие сегодня наиболее широкое применение [1]:

- заменители слезы (искусственные слезы, препараты крови больного и др.);
- противовоспалительные (стероидные и нестероидные) средства;
- противоаллергические и иммунокорригирующие препараты;
- стимуляторы секреции (слезы, муцинов и липидов);
- средства гигиены век, лечения дисфункции мейбомиевых желез;
- прочие терапевтические средства (муколитики, агонисты TRPV1-рецепторов, так называемые биологические препараты и др.).

В последние годы опубликовано немало сообщений, касающихся эффективности перечисленных выше направлений медикаментозной терапии, имеющих все же преимущественно симптоматическую ориентацию в лечении больных с роговично-конъюнктивальным ксерозом [2–5].

Вместе с тем в последние годы убедительно доказана роль воспалительного процесса в патогенезе ССГ и, соответственно, необходимость его купирования у таких больных [6]. По этой причине все большее значение среди многочисленных методов лечения данной патологии приобретают препараты циклоспорина, отличающиеся от перечисленных симптоматических средств патогенетической направленностью терапевтического эффекта [7].

Как известно, циклоспорин (Cyclosporin A), выделенный из гриба *Tolypocladium inflatum*, представляет собой нейтральный гидрофобный циклический ундекапептид (цепочка из 11 аминокислот) и является мощным селективным иммуномодулирующим

препаратом с противовоспалительными свойствами, хотя он и позиционировался в начале 1970-х годов как противогрибковое средство [8, 9].

Циклоспорин ингибирует действие фермента кальциневрина. В ходе этого процесса циклоспорин А связывается с цитоплазматическим белком циклофилином А, играющим важную роль во внутриклеточном синтезе и транспортировке белков, а также в иммуносупрессии, иммуномодуляции и сигнализации. Образующийся комплекс «циклоспорин—циклофилин А» ингибирует фосфатазу кальциневрина, которая в норме индуцирует транскрипцию интерлейкина-2, что приводит к снижению функции эффекторных Т-клеток и ингибирует экспрессию воспалительных цитокинов и, соответственно, воспалительный процесс [9].

Кроме того, циклоспорин А образует комплекс с циклофилином D, снижая проницаемость мембран митохондрий клеток и блокируя выход митохондриальных белков, предотвращая таким образом апоптоз клетки [10].

С учетом иммуносупрессорного эффекта циклоспорина А его уже многие годы успешно применяют в трансплантологии для профилактики реакции отторжения органов и тканей, а также в лечении аутоиммунных и воспалительных заболеваний [11]. В указанных целях широкое использование получили капсулы и маслянистый раствор Сандиммун и Сандиммун Неорал (Novartis, США).

Эти препараты с 1981 г. нашли применение также в офтальмологии: в лечении пациентов, перенесших кератопластику в условиях риска отторжения трансплантата [12], в терапии ряда воспалительных, аллергических и аутоиммунных заболеваний глаз [13].

Хотя системное введение циклоспорина в целом и позволяло достичь его терапевтической концентрации в различных тканях глаза [14], существенными ограничениями для такого метода его введения при лечении глазной патологии явились высокая частота побочных эффектов циклоспорина (нефро- и гепатотоксическое действие, артериальная гипертензия, анемия, тремор, парестезии и гиперестезии, судороги, рвота, отеки, гингивит, боли в животе и др.) и, наконец, все же недостаточная абсорбция тканями глаза [15]. Эти обстоятельства послужили стимулом для разработки местных глазных лекарственных форм циклоспорина, предназначенных для лечения

заболеваний переднего отдела глаза и не обладающих значимым системным эффектом.

Однако приготовление глазных капель с циклоспорином оказалось непростой задачей: ее усложняла гидрофобная природа циклоспорины А, закономерно обеспечивающая плохую его растворимость в воде, а в сочетании с его большой молекулярной массой (1202,6 Да) затрудняющая еще и достижение терапевтической концентрации циклоспорины в тканях глаза [16].

В разные годы была изучена возможность применения в указанных целях растворов циклоспорины с различными вспомогательными веществами препарата (лекарственными основами или носителями): с альфа-циклодекстрином, мазевой и масляной основами, озоном, искусственной слезой, коллагеновыми линзами [17–21] и др. В качестве «источника» циклоспорины обычно использовали раствор Сандиммун (для системного введения) или 0,2% ветеринарную мазь Optimmune, а глазные капли нередко готовили в больничных аптеках.

Были разработаны также отечественные липосомальные глазные капли 0,2% циклоспорины «Циклолип», оказавшиеся эффективными в лечении больных с ксеротической, воспалительной, в том числе аутоиммунной, патологией роговицы, с эписклеритами и увеитами [22].

В основе местного действия циклоспорины при роговично-конъюнктивальном ксерозе лежат его уже рассмотренные выше свойства, проявляющиеся при системном введении препарата. Доказан его иммунокорригирующий эффект, реализуемый препятствием активации Т-лимфоцитов уже непосредственно в тканях глазной поверхности [9, 10, 23, 24]. При этом более выраженным (по иммуногистохимическим и клиническим критериям) он оказался у больных с ССГ, развившимся на почве синдрома Шегрена, т. е. когда лимфоцитарная инфильтрация конъюнктивы и слезных желез выражена в наибольшей степени [25, 26].

Также установлено, что наряду со снижением уровня активированных Т-лимфоцитов циклоспорин при закапывании в конъюнктивальную полость способен замедлить апоптоз клеток эпителия глазной поверхности в ходе развития ксеротического процесса [27, 28].

В исследованиях разных авторов отмечено, что инстилляцией циклоспорины в конъюнктивальную полость способствуют повышению суммарной слезопродукции (у 15% пациентов по сравнению с 5% в контрольной группе, получавшей носитель препарата), а также восстановлению сниженной плотности бокаловидных клеток в конъюнктиве больных с ССГ [24]. Так, по данным K. Sall и соавт. (2000), K.S. Kupert и соавт. (2002), плотность бокаловидных клеток конъюнктивы пациентов с ССГ повысилась на 191% уже через 12 нед систематических инстил-

ляций циклоспорины. Она была достоверно выше, чем у тех же больных до лечения, а также у пациентов, получавших лекарственную основу — носитель препарата [25, 26]. О трехкратном повышении плотности бокаловидных клеток конъюнктивы после закапываний циклоспорины в течение 6 нед сообщали также S.C. Pflugfelder и соавт. (2008). Авторы к тому же обнаружили увеличение числа бокаловидных клеток, вырабатывающих трансформирующий фактор роста $\beta 2$ — ключевой иммунорегуляторный фактор [24].

Установлено, что закапывания циклоспорины уменьшают продукцию ряда воспалительных маркеров в тканях глазной поверхности [21, 27–29], а также (в отличие от глюкокортикоидов) снижают повышенную осмолярность слезы [28]. При этом экономическими расчетами было установлено, что инстилляцией циклоспорины в лечении больных с ССГ оказались финансово даже более выгодными, чем использование в этих же целях глазных лубрикантов [29].

При этом не удалось выявить зависимости приверженности инстилляциям циклоспорины форм «сухого глаза», патогенетически связанных со снижением слезопродукции или с повышенной испаряемостью слезной пленки: эффект проводимой терапии оказался приблизительно одинаковым [30–32]. Эти обстоятельства свидетельствуют также о возможности использования циклоспорины в лечении ССГ, развившегося на почве дисфункции мейбомиевых желез.

При этом инстилляцией циклоспорины можно успешно сочетать с закапыванием прочих препаратов, а также с окклюзией слезоотводящих путей полимерными obturators [33].

Положительный эффект закапываний циклоспорины А сегодня уже доказан в комплексной терапии больных с весенним и атопическим кератоконъюнктивитом [13], поверхностным точечным кератитом Тайджесона [34], аутоиммунными язвенными кератитами [35], дисфункцией мейбомиевых желез [36] и другими заболеваниями.

С учетом непосредственного влияния циклоспорины на каскад воспалительного процесса, запускающего в итоге избыточную пролиферацию фибробластов в зоне фильтрующей операции при глаукоме, В.Н. Германова и соавт. (2017) предложили использовать его для повышения эффективности гипотензивных вмешательств при глаукоме. Авторы планируют определить безопасную концентрацию и разработать методику применения циклоспорины А интраоперационно, в качестве альтернативы цитостатикам [37].

Однако единодушия по поводу эффективности инстилляций циклоспорины в конъюнктивальную полость пациентов с ССГ все же еще нет. В частности, обсуждаются сведения о сомнительной эффективности препарата в лечении вторичного ССГ, развившегося после хирургических вмешательств, на фоне ношения контактных линз, а также

при тиреотоксической офтальмопатии: уменьшение признаков ксероза глазной поверхности было отмечено только у 53% таких пациентов [1, 38]. По-видимому, следует все же более адресно определять показания к местному применению циклоспорина.

В ходе клинических наблюдений установлено также, что в лечении ксеротического процесса инстилляции циклоспорина (оптимально — в концентрации 0,05—0,1% [25]) необходимо продолжать в течение длительного времени (6 мес и дольше). Это прежде всего связано с относительной сложностью достижения полного клинического «излечения» (отсутствия признаков ксероза после отмены препарата) [39].

Первыми официальными глазными каплями циклоспорина явился Рестасис (Restasis; Allergan, США), представляющий собой 0,05% глазную анионную эмульсию циклоспорина А [1, 40, 41]. В 2003 г. он был одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and Drug Administration, FDA) США для лечения среднетяжелого и тяжелого ССГ, а эффективность его была изучена в многочисленных клинических наблюдениях, в том числе и в нашей стране [41].

Сегодня же в арсенале глазных капель на основе циклоспорина присутствует немалый перечень препаратов, различающихся в том числе концентрацией действующего вещества (см. таблицу). Разработан также 0,09% раствор наномолекулярного циклоспорина Sequa (препарат не зарегистрирован в России) [42].

Такие препараты все шире входят в клиническую практику. Результаты телефонного опроса офтальмологов европейских стран (исследование A. Labbe и соавт., 2017) свидетельствуют, что препараты циклоспорина используются ими в концентрации от 0,05 до 2% с частотой от 1 до 6 раз в сутки, в зависимости от заболевания и его тяжести: 4 раза в день — при ССГ (Индия и Турция) [43], 4—6 раз — при весеннем кератоконъюнктивите (Австралия, Индия, Италия, Турция, Великобритания и США) [44]. Основными показаниями к инстилляциям циклоспорина в Европе явились (в порядке частоты убывания): ССГ, атопический и весенний кератоконъюнктивит, профилактика и лечение болезни трансплантата роговицы. При этом в большинстве европейских стран циклоспорин сегодня используется в «первой линии» лечебных назначений таким больным [45].

Одной из существенных проблем, связанных с инстилляциями циклоспорина А, является раздражающий эффект препарата.

В частности, исследованиями K. Sall и соавт. (2000) установлено, что систематическим закапыванием циклоспорина свойственны жжение, боль, покалывание в глазу, ощущение инородного тела, отде-

ляемое, гиперемия конъюнктивы, колебания остроты зрения и др. [25].

Возможно, в силу этих причин одобренный FDA в США Рестасис так и не получил распространения в Европе.

Так, в последующих наблюдениях H.D. Perry и соавт. (2008) отмечено, что 15 из 158 (9,4%) больных с ССГ самостоятельно прекратили инстилляции 0,05% циклоспорина, притом наиболее часто — по причине жжения в глазу, реже — из-за нечеткости зрения, зуда и боли в глазу, отсутствия явного и быстрого эффекта и, наконец, значительных расходов на лечение [44].

Эти обстоятельства стимулировали разработку препарата более безопасного и переносимого при инстилляциях в конъюнктивальную полость. И такой бесконсервантный препарат 0,1% циклоспорина А был создан компанией Santen (Япония) в 2015 г. под торговым названием Икервис (Ikervis) и одобрен Европейским медицинским агентством для лечения кератита при тяжелом ССГ, «не отвечающем» на слезозаместительную терапию [45, 46].

Рассматриваемые глазные капли, в отличие от препарата 0,05% циклоспорина А, представляют собой его стерильную бесконсервантную положительно заряженную (катионную) масляную эмульсию. Препарат также включает среднецепочечные триглицериды, цеталкония хлорид, глицерин, тилоксапол, полоксамер 188, гидроксид натрия (для стабилизации pH) и воду для инъекций. Наночастицы масла, полученные с помощью технологии Novasorb, покрыты катионным поверхностно-активным веществом с хлоридом цеталкония. Последний придает наночастицам так называемый положительный дзета-потенциал и, соответственно, электростатическое их отталкивание друг от друга, стабилизирующее раствор как во флаконе, так и в слезной пленке [16, 47].

При этом положительно заряженные наночастицы препарата закономерно притягиваются отрицательно заряженными «хвостами» молекул трансмембранных муцинов глазной поверхности, что повышает время пребывания и доступность циклоспорина для тканей глаза [47, 48].

В целом, вспомогательные вещества (носитель) глазной эмульсии Икервис представлены достаточно известным слезозаменителем Катионорм (Santen), эффективность которого доказана в том числе и в нашей стране [7]. Соответственно, одним из преимуществ «носителя» препарата является его стабилизирующий слезную пленку и обеспечивающий протекцию глазной поверхности от раздражающего действия циклоспорина эффект.

Препарат Икервис показан к применению двум группам пациентов:

- 1) с тяжелым кератитом;
- 2) с ССГ, у которых не наступило улучшения на фоне лечения заменителями слезы.

Состав наиболее распространенных глазных препаратов циклоспорина А (по F. Lallemand и соавт., 2017 [16], с изм.)
 The composition of the most common ophthalmic preparations of cyclosporine A (according to F. Lallemand et al., 2017 [16], with changes)

Основной ингредиент	Препарат						Optimmune (в ветерина- рии)
	Икервис (Ikervis)	Рестасис (Restasis)	Papilock mini*	Modusik-A Ofreno*	Lacrinmune*	TJ Cyclosporin*	
Циклоспорин А, %	0,1	0,05	0,1	0,1	0,05	0,05	0,2
Лекарственная форма	Катионная эмульсия	Анионная эмульсия	Раствор	Раствор	Эмульсия	Раствор	Мазь
Частота применения (в день)	1	2	3	2	2	2	2
Солюбилизирующий агент	Триглице- риды (среднецепо- чные)	Касторовое масло	Полиок- сил-40 стеарат, этанол	Полиок- сил-40 стеарат, полисор- бат-80, этанол	Касторовое масло	—	Кукурузное масло
Сурфактант	Тилоксапол, полоксамер 188, цеталкония хлорид	Полисор- бат-80	—	—	Полисор- бат-80	—	—
Консервант	—	—	—	Борная, сорбиновая кислота	Калия сорбат	—	—
Стабилизатор	—	Сополимер карбомера, тип А	Натрия ЭДТА	Натрия ЭДТА	—	—	—
Регулятор вязкости	—	—	Гипромел- лоза	—	Гиалуронат натрия	—	—
Регулятор pH	NaOH	NaOH	NaH ₂ PO ₄ , NaOH, HCl	—	NaOH	—	—
Осмотический агент	Глицерол	Глицерол	NaCl	NaCl	Глицерол	—	—
Разбавитель	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вода	Вазелин, ланолин, этанол
Регион наиболее широкого распространения препарата	Европа	США, Канада и 33 другие страны	Япония	Мексика, Чили, Колумбия, Перу, Эквадор	Аргентина	Южная Корея	Все страны

Примечание. * — препарат, не зарегистрированный в России.

Важным преимуществом глазных капель Икервис является режим закапывания — один раз в сутки (перед сном в каждый пораженный глаз). Данный препарат выпускается в одноразовых тюбиках-капельницах по 0,3 мл эмульсии глазных капель.

Эффективность капель Икервис изначально была доказана в экспериментах на мышах с комбинированным патогенетическим типом ССГ (снижением слезопродукции, индуцированным скополамином, в сочетании с повышением испаряемости слезы при воздействии сухого ветра в герметичной камере). При этом на фоне инстилляций препарата Икервис по сравнению с 1% метилпреднизолоном и «носителем» препарата (Катионорм) происходило достоверное повышение слезопродукции и стабильности слезной пленки, а также уменьшалось прокрашивание ксеротических участков глазной поверхности [48].

F. Lallemand и соавт. (2012) отмечают, что, в отличие от дозировки циклоспорина 0,05%, новая его лекарственная форма — катионная эмульсия — пролонгирует пребывание циклоспорина А в слезной пленке и обеспечивает более высокую его биодоступность, чем в предыдущих препаратах циклоспорина [49].

Последующими многочисленными исследованиями доказана безопасность препарата Икервис. В частности, в двух рандомизированных двойных слепых многоцентровых клинических исследованиях SANSIKA (тяжелый ССГ с кератитом, не уступившим слезозаместительной терапии: 246 пациентов, 2016 [46]) и SICCANOVE (ССГ тяжелой и средней степени: 241 пациент, 2017 [50]) установлено, что как через 6 мес, так и через 12 мес ежедневных инстилляций препарата Икервис (однократно вечером) циклоспорин в плазме крови либо определялся

в минимальных количествах, либо вовсе не достигал нижнего предела обнаружения [46, 50, 51].

При этом установлена и высокая клиническая эффективность препарата, оцененная по динамике ряда клинко-функциональных показателей и индексу поражения глазной поверхности OSDI: частота ответа на терапию составила 28,6% по сравнению с 23,1% в контрольной группе, пациенты которой с той же частотой закапывали лекарственную основу препарата (Катионорм). Отношение шансов ответа на терапию составило 2,9, а наиболее значимые результаты закономерно отмечены у больных с ССГ, осложненным тяжелым кератитом на фоне синдрома Шегрена [8, 46].

Так, по результатам импрессионной цитологии (динамика экспрессии человеческого лейкоцитарного антигена-DR — HLA-DR), статистически значимые различия были получены, начиная уже с 1-го месяца терапии, уменьшение прокрашивания глазной поверхности — с 3-го, а уменьшение осмолярности, повышения стабильности слезной пленки и суммарной слезопродукции — с 6-го месяца лечения [8, 50].

Икервис в целом хорошо переносится пациентами, наиболее частым нежелательным явлением от его инстилляций оказался лишь дискомфорт при закапываниях (16,1—29,2%). Другие побочные эффекты (отек век и гиперемия конъюнктивы, светобоязнь и др.) отмечены менее чем у 1,5% пациентов, т.е. с той же частотой, как и в контрольной группе. Вместе с тем в 9,9—10,4% случаев побочные эффекты препарата все же стали причиной отмены его дальнейших инстилляций [8, 50—53].

При этом результаты дальнейшего двухлетнего дополнительного исследования после завершения протокола SANSIKA показали сохранение достигнутого эффекта препарата и после отмены глазных капель Икервис у большинства пациентов. Ухудшение клинического течения (рецидив) ССГ в течение двух лет после отмены отмечено у 34,9% пациентов после 12-месячного курса инстилляций препарата Икервис и у 47,4% — после 6-месячного курса [54].

В целом исследования SANSIKA и SICCANOVA показали, что препарат Икервис эффективен в лечении ксероза роговицы и вторичного воспаления и обладает отличным профилем безопасности и переносимости на протяжении 6—12 мес терапии [45, 50, 51, 55].

В дальнейших исследованиях R. Deshmukh и соавт. (2021) клинко-функциональная эффективность препарата Икервис была доказана в лечении 463 больных с ССГ средней и тяжелой степени, ассоциированным с аллергическими заболеваниями глаз (в том числе весенним и атопическим кератоконъюнктивитом), с глазным рубцующим пемфигиоидом, синдромом Стивенса—Джонсона, болезнью трансплантата роговицы, с дефицитом стволовых

клеток лимба, нейротрофическим кератитом, верхним лимбальным кератитом, воспаленным птеригиумом, периферическим язвенным кератитом и склери-том [56]. При этом наиболее эффективным препарат оказался у больных с ССГ (82%), далее — с глазным рубцующим пемфигиоидом и синдромом Стивенса—Джонсона (65,8%), менее результативным — при глазной аллергии (37,7%). Частота развития и выраженность побочных реакций (всего в 16,4% случаев) располагались в обратном порядке и были более заметны у молодых людей. Следует отметить, что 9,5% пациентов все же нуждались в дополнительных инстилляциях глюкокортикоидов. Чаще это были молодые люди, особенно страдающие аллергическими заболеваниями глаз, а также пациенты, закапывающие Икервис чаще 1 раза в день [56].

Исследованиями J. Hind и соавт. (2019) была изучена эффективность капель Икервис в лечении кератита на фоне ССГ различной этиологии (главным образом синдрома Шегрена). Проводимая на протяжении 11 мес терапия оказалась успешной у 88% больных, и только 7,7% прекратили закапывания препарата из-за его раздражающего действия, которое, впрочем, уменьшалось по мере закапывания препарата (у продолживших лечение пациентов). При этом местное применение бесконсервантных глюкокортикоидов уменьшало побочные эффекты препарата Икервис, тем более что они усиливали иммуносупрессивный эффект препарата [57].

Наряду с рассмотренными выше исследованиями, результативность ежедневных (вечерних) инстилляций препарата Икервис подтверждена также наблюдениями ряда авторов при лечении больных с ксерозом роговицы на фоне тяжелого ССГ [53, 58].

Так, по данным P.J. Pisella и соавт. (2018), на фоне инстилляций глазных капель Икервис отмечено уменьшение выраженности кератита, развившегося на фоне ССГ (у 548 из 1212 больных): у 44,8% — на 1-м месяце и у 42,1% — на 12-м месяце терапии; стабилизация течения кератита — соответственно у 47,2 и 45,7%; уменьшение выраженности субъективных симптомов — у 47,2 и 48,6% и отсутствие их динамики — у 44,8 и 45,0% больных [58].

При этом заслуживают внимания результаты наблюдения группы пациентов ($n=531$), ранее получавших анионную 0,05% эмульсию циклоспорина и переведенных на инстилляции глазных капель Икервис. В этой группе уменьшение выраженности клинической картины кератита на 1-м месяце закапываний препарата Икервис отмечено у 36% и на 12-м месяце — у 40% больных, улучшение субъективного состояния — соответственно у 40 и 49% и полное восстановление роговицы — у 5 и 13% пациентов [58].

Авторами также были отмечены очевидные преимущества препарата по сравнению с инстилляциями

глюкокортикоидов, применяющихся по тем же показаниям. Однако их побочные эффекты (стероидная реакция, повышение внутриглазного давления, катарактогенез) послужили причиной выхода на первый план препаратов циклоспорина. Что же касается пациентов с деструктивными процессами в роговице, с ССГ, развившимся на фоне глаукомы, то применение препарата Икервис у них не имеет достойной альтернативы [55, 58]. В силу этих обстоятельств закапывания циклоспорина А сегодня рассматриваются как стероид-сберегающая местная терапия ССГ [59].

Заключение

Международный клинический опыт свидетельствует о необходимости широкого применения глазных капель с циклоспорином А в лечении больных с ССГ и ассоциированными с ним заболеваниями глаз. Эффективной и безопасной продолжительностью инстилляций циклоспорина А является диапазон от 6 до 12 мес.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jones L, Downie LE, Korb D, et al. TFOS DEWS II Management and therapy report. *Ocul Surf*. 2017;15:575-628. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.006>
- Wirta D, Torkildsen GL, Boehmer B, Hollander DA, Bendert E, Zeng L, Ackermann M, Nau J. ONSET-1 Phase 2b randomized trial to evaluate the safety and efficacy of OC-01 (Varenicline Solution) nasal spray on signs and symptoms of dry eye disease. *Cornea*. 2022;41(10):1207-1216. <https://doi.org/10.1016/j.jophtha.2021.11.004>
- Бржеский В.В. Комбинированные препараты искусственной слезы в лечении больных с синдромом сухого глаза. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(2):154-159.
Brzheskiy VV. Combined preparations of artificial tears in the treatment of patients with dry eye syndrome. *Rossiyskiy oftal'mologicheskij zhurnal*. 2022;15(2):154-159. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-2-154-159>
- Tauber J, Wirta DL, Sall K, Majmudar PA, Willen D, Krösser S. A randomized clinical study (SEECASE) to assess efficacy, safety, and tolerability of NOV03 for treatment of dry eye disease. *Cornea*. 2021;40(9):1132-1140. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002622>
- Бржеский В.В., Попов В.Ю., Ефимова Е.Л., Голубев С.Ю. Современные возможности диагностики и лечения нейротрофической кератопатии. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(6):123-132.
Brzheskiy VV, Popov VYu, Efimova EL, Golubev SYu. Modern possibilities of diagnostics and treatment of neurotrophic keratopathy. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 2022;138(6):123-132. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138061123>
- Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, et al. TFOS DEWS II pathophysiology report. *Ocul Surf*. 2017;15:438-510. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011>
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭ-ОТАР-Медиа; 2016.
Brzheskiy VV, Egorova GB, Egorov EA. *Sindrom suhogo glaza i zabolevaniya glaznoj poverhnosti: klinika diagnostika lechenie* [Dry eye syndrome and ocular surface diseases: clinic, diagnosis, treatment]. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).
- Boboridis KG, Konstas AGP. Evaluating the novel application of cyclosporine 0.1% in ocular surface disease. *Exp Opin Pharmacother*. 2018;19(9):1027-1039. <https://doi.org/10.1080/14656566.2018.1479742>
- Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000;47(2-3):119-125. [https://doi.org/10.1016/s0162-3109\(00\)00192-2](https://doi.org/10.1016/s0162-3109(00)00192-2)
- Li Y, Johnson N, Capano M, et al. Cyclophilin-D promotes the mitochondrial permeability transition but has opposite effects on apoptosis and necrosis. *Biochem J*. 2004;383:101-109. <https://doi.org/10.1042/bj20040669>
- Gorantla VS, Barker JH, Jones JJW, et al. Immunosuppressive agents in transplantation: mechanisms of action and current anti-rejection strategies. *Microsurgery*. 2000;20(8):420-429. [https://doi.org/10.1002/1098-2752\(2000\)20:8<420::aid-micr13>3.0.co;2-o](https://doi.org/10.1002/1098-2752(2000)20:8<420::aid-micr13>3.0.co;2-o)
- Utine CA, Stern M, Akpek EK. Clinical review: topical ophthalmic use of cyclosporin A. *Ocul Immunol Inflamm*. 2010;18(5):352-361. <https://doi.org/10.3109/09273948.2010.498657>
- Leonardi A, Modugno RL, Salami E. Allergy and dry eye disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;29(6):1168-1176. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1841804>
- BenEzra D, Maftizir G, Courten C, Timonen P. Ocular penetration of cyclosporin A. III: the human eye. *Br J Ophthalmol*. 1990;74:350-352. <https://doi.org/10.1136/bjo.74.6.350>
- Palestine AG, Nussenblatt RB, Chan CC. Side effects of systemic cyclosporine in patients not undergoing transplantation. *Am J Med*. 1984;77:652-656. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(84\)90356-5](https://doi.org/10.1016/0002-9343(84)90356-5)
- Lallemant F, Schmitt M, Bourges J-L, et al. Cyclosporine A delivery to the eye: A comprehensive review of academic and industrial efforts. *Eur J Pharm Biopharm*. 2017;117:14-28. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.03.006>
- Kanai A, Alba RM, Takano T, et al. The effect on the cornea of alpha-cyclodextrin vehicle for cyclosporin eye drops. *Transplant Proc*. 1989;21:3150-3152. <https://doi.org/10.26226/morressier.57d6b2bad462b8028d88d2ec>
- Laibovitz RA, Solch S, Andriano K, et al. Pilot trial of cyclosporin 1% ophthalmic ointment in the treatment of keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 1993;12(4):315-323. <https://doi.org/10.1097/00003226-199307000-00007>
- Newton C, Gebhard BM, Kaufman HE. Topically applied cyclosporine in azo prolongs corneal allograft survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29:208-215.

20. Kaufman HE. Neue Ansätze bei der topischen Medikamentenapplikation und der Behandlung des trockenen Auges. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1993; 202(3):195-198. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1045582>
21. Gao J, Sana R, Calder V, et al. Mitochondrial permeability transition pore in inflammatory apoptosis of human conjunctival epithelial cells and T cells: effect of cyclosporin A. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:4717-4733. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11681>
22. Майчук Д.Ю. Экспериментальная медико-биологическая оценка и разработка методов применения лизосомальных глазных капель циклоsporина: Дис. ... канд. мед. наук. М. 1997. Majchuk DYU. *Eksperimental'naya mediko-biologicheskaya ocenka i razrabotka metodov primeneniya lizosomal'nyh glaznyh kapel' ciklosporina*: Dis. ... kand. med. nauk [Experimental biomedical evaluation and development of methods for the use of lysosomal eye drops of cyclosporine: Dis. ... cand. medical sciences]. М. 1997. (In Russ.).
23. Tsubota K, Fujita H, Tadano K, et al. Improvement of lacrimal function by topical application of CyA in murine models of Sjogren's syndrome. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(1):101-110.
24. Pflugfelder SC, De Paiva CS, Villarreal AL, Stern ME. Effects of sequential artificial tear and cyclosporine emulsion therapy on conjunctival goblet cell density and transforming growth factor-beta2 production. *Cornea*. 2008;27(1):64-69. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318158f6dc>
25. Sall K, Stevenson OD, Mundorf TK, et al. Two multicenter, randomized studies of the efficacy and safety of cyclosporine ophthalmic emulsion in moderate to severe dry eye disease. *Ophthalmology*. 2000;107:631-639. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)00176-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)00176-1)
26. Kunert KS, Tisdale AS, Gipson IK. Goblet cell numbers and epithelial proliferation in the conjunctiva of patients with dry eye syndrome treated with cyclosporine. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:330-337. <https://doi.org/10.1001/archophth.120.3.330>
27. Strong B, Farley W, Stern ME, Pflugfelder SC. Topical cyclosporine inhibits conjunctival epithelial apoptosis in experimental murine keratoconjunctivitis sicca. *Cornea*. 2005;24(1):80-85. <https://doi.org/10.1097/01.ico.0000133994.22392.47>
28. Sullivan BD, Crews LA, Sonmez B, et al. Clinical utility of objective tests for dry eye disease: variability over time and implications for clinical trials and disease management. *Cornea*. 2012;31(9):1000-1008. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318242fd60>
29. Brown MM, Brown GC, Brown HC, et al. Value-based medicine, comparative effectiveness, and cost-effectiveness analysis of topical cyclosporine for the treatment of dry eye syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(2):146-152. <https://doi.org/10.1001/archophth.127.2.146>
30. Rubin M, Rao SN. Efficacy of topical cyclosporin 0.05% in the treatment of posterior blepharitis. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22(1):47-53. <https://doi.org/10.1089/jop.2006.22.47>
31. Schechter BA, Katz RS, Friedman LS. Efficacy of topical cyclosporine for the treatment of ocular rosacea. *Adv Ther*. 2009;26(6):651-659. <https://doi.org/10.1007/s12325-009-0037-2>
32. Prabhasawat P, Tesavibul N, Karnchanachetane C, Kasemson S. Efficacy of cyclosporine 0.05% eye drops in Stevens Johnson syndrome with chronic dry eye. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2013;29(3):372-377. <https://doi.org/10.1089/jop.2012.0009>
33. Roberts CW, Carniglia PE, Brazzo BG. Comparison of topical cyclosporine, punctal occlusion, and a combination for the treatment of dry eye. *Cornea*. 2007;26(7):805-809. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e318074e460>
34. Nagra PK, Rapuano CJ, Cohen EJ, et al. Thygeson's superficial punctate keratitis: ten years' experience. *Ophthalmology*. 2004;111:34-37. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2003.05.002>
35. Kervick GN, Pflugfelder SC, Haimovici R, et al. Paracentral rheumatoid corneal ulceration. Clinical features and cyclosporine therapy. *Ophthalmology*. 1992;99:80-88. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)32006-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)32006-8)
36. Pflugfelder SC, Karpecki PM, Perez VL. Treatment of blepharitis: recent clinical trials. *Ocul Surf*. 2014;12:273-284. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2014.05.005>
37. Германова В.Н., Волжанин А.В., Золотарев А.В. и др. Циклоsporин А в хирургическом лечении глаукомы: перспективы и возможности. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(2):92-100. Germanova VN, Volzhanin AV, Zolotarev AV, et al. Cyclosporine A in the surgical treatment of glaucoma: prospects and opportunities. *Nacional'nyj zhurnal glaucoma*. 2017;16(2):92-100. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013604130>
38. Sacchetti M, Mantelli F, Lambiase A, et al. Systematic review of randomised clinical trials on topical cyclosporin A for the treatment of dry eye disease. *Brit J Ophthalmol*. 2014;98(8):1016-1022. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304072>
39. Wilson SE, Perry HD. Long-term resolution of chronic dry eye symptoms and signs after topical cyclosporine treatment. *Ophthalmology*. 2007;114(1):76-79. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.05.077>
40. Ridder WH. Cyclosporin use in dry eye disease patients. *Exp Opin Pharmacother*. 2008;17(9):3121-3128. <https://doi.org/10.1517/14656560802500613>
41. Бржеский В.В., Майчук Д.Ю. Новые возможности иммуносупрессивной терапии у больных с синдромом «сухого глаза». *Офтальмологические ведомости*. 2012;5(1):69-74. Brzheskiy VV, Majchuk DYU. New possibilities of immunosuppressive therapy in patients with dry eye syndrome. *Oftalmologicheskie ведомosti*. 2012; 5(1):69-74. (In Russ.).
42. Mandal A, Gote V, Pal D, et al. Ocular pharmacokinetics of a topical ophthalmic Nanomicellar solution of cyclosporine (Cequa) for dry eye disease. *Pharm Res*. 2019;36:36. <https://doi.org/10.1007/s11095-018-2556-5>
43. Labbe A, Baudouin C, Ismail D, et al. Pan-European survey of the topical ocular cyclosporin A. *J Franc Ophthalmol*. 2017;40:187-195. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.12.004>
44. Perry HD, Solomon R, Donnenfeld ED, et al. Evaluation of topical cyclosporine for the treatment of dry eye disease. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(8):1046-1050. <https://doi.org/10.1001/archophth.126.8.1046>
45. Eroglu YI. A comparative review of Haute Autorité de Santé and National Institute for health and care excellence health technology assessments of Ikeris to treat severe keratitis in adult patients with dry eye disease which has not improved despite treatment with tear substitutes. *J Mark Access Health Policy*. 2017;5:1336043. <https://doi.org/10.1080/20016689.2017.1336043>
46. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease: a multicenter randomized trial. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(4):287-296. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000779>
47. Garrigue J-S, Amrane M, Faure M-O, et al. Relevance of lipid-based products in the management of dry eye disease. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2017; 33(9):647-661. <https://doi.org/10.1089/jop.2017.0052>
48. Daull P, Feraille L, Barabino S, et al. Efficacy of a new topical cationic emulsion of cyclosporine A on dry eye clinical signs in an experimental mouse model of dry eye. *Exp Eye Res*. 2016;153:159-164. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2016.10.016>
49. Lallemand F, Daull P, Benita S, et al. Successfully improving ocular drug delivery using the cationic nanoemulsion, novasorb. *J Drug Deliv*. 2012; 2012:604204. <https://doi.org/10.1155/2012/604204>
50. Baudouin C, Figueiredo FC, Messmer EM, et al. A randomized study of the efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in treatment of moderate to severe dry eye. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:520-530. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000952>
51. Periman LM, Mah FS, Karpecki PM. A review of the mechanism of action of Cyclosporine A: The role of Cyclosporine A in dry eye disease and recent formulation developments. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:4187-4200. <https://doi.org/10.2147/ophth.s279051>
52. Leonardi A, Van Setten G, Amrane M, et al. Author's reply to: «Concerns over: efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease». *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:194-195. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001043>
53. Baudouin C, de la Maza MS, Amrane M, et al. One-year efficacy and safety of 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in the treatment of severe dry eye disease. *Brit J Ophthalmol*. 2017;27(6):678-685. <https://doi.org/10.5301/ejo.5001002>
54. Labetoulle M, Leonardi A, Amrane M, et al. Persistence of efficacy of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion in subjects with severe keratitis due to dry eye disease: a nonrandomized, open-label extension of the SANSIKA Study. *Clin Ther*. 2018;40(11):1894-1906. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.09.012>
55. Leonardi A, Messmer EM, Labetoulle M, et al. Efficacy and safety of 0.1% cyclosporin A cationic emulsion in dry eye disease: a pooled analysis of two double-masked, randomised, vehicle-controlled phase III clinical studies. *Brit J Ophthalmol*. 2019;103:125-131. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311801>

56. Deshmukh R, Ting DSJ, Elsahn A, et al. Real-world experience of using ciclosporin-A 0.1% (Ikervis) in the management of ocular surface inflammatory diseases. *Brit J Ophthalmol*. 2021;0:1-6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317907>
57. Hind J, Macdonald E, Lockington D. Real-world experience at a Scottish university teaching hospital regarding the tolerability and persistence with topical Ciclosporin 0.1% (Ikervis) treatment in patients with dry eye disease. *Eye*. 2019;33:685-686. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0289-7>
58. Pisella PJ, Labetoulle M, Doan S, et al. Topical ocular 0.1% cyclosporine A cationic emulsion in dry eye disease patients with severe keratitis: experience through the French early-access program. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:289-299. <https://doi.org/10.2147/oph.s150957>
59. Baudouin C, Brignole F, Pisella PJ, De Saint Jean M, Goguel A. (2002). Flow Cytometric Analysis of the Inflammatory Marker HLA DR in Dry Eye Syndrome: Results from 12 Months of Randomized Treatment with Topical Cyclosporin A. *Adv Exp Med Biol*. 2002;506(Pt B):761-769. https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0717-8_107

Поступила 17.02.2023

Received 17.02.2023

Принята к печати 07.03.2023

Accepted 07.03.2023

Адриан Александрович Крюков (1849—1908)

© А.С. САРКИСОВ

ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н.А. Семашко», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Творческая биография видного отечественного врача-офтальмолога, профессора А.А. Крюкова составлена на основании ранее не публиковавшихся архивных сведений и анализа литературных источников. Отмечено постоянное внимание и доверие к своему талантливому ученику доцента медицинского факультета Московского университета М.М. Воинова. Названы основные направления научных исследований ученого, подчеркнута социальная значимость его работы, многолетняя высокая востребованность учебника «Курс глазных болезней». Выделен приоритет А.А. Крюкова в разработке и внедрении в практику офтальмохирургии иридаэтомии через склеральный разрез. Важными представляются заинтересованность ученого в развитии связей с европейскими коллегами, его постоянное содействие распространению научной информации, сотрудничество с отечественными и зарубежными средствами массовой информации. Выделена его инициативная роль в учреждении и развитии Московского офтальмологического кружка. Устранена погрешность современных исследователей, которые представляют А.А. Крюкова как пионера местной анестезии в офтальмологии.

Ключевые слова: офтальмология, глазные болезни, клиника, преподаватель, социальная значимость, местная анестезия, научная информация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Саркисов А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-0059-2558>

Автор, ответственный за переписку: Саркисов Армен Суменович — e-mail: as.sar@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Саркисов А.С. Адриан Александрович Крюков (1849—1908). *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):104–107.
<https://doi.org/10.17116/oftalma2023139021104>

Adrian Aleksandrovich Kryukov (1849—1908)

© А.С. САРКИСОВ

N.A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russia

ABSTRACT

This article presents a creative biography of professor A.A. Kryukov — a prominent Russian ophthalmologist, compiled on the basis of previously unpublished archival information and analysis of literary sources. The work notes constant attention and trust of his teacher M.M. Voinov, associate professor of the Medical Faculty of Moscow University; describes the main directions of scientific research of A.A. Kryukov, emphasizes the social significance of his work, the long-lasting high demand for his «Textbook of Eye Diseases». A.A. Kryukov prioritized development and implementation of iridectomy through a scleral incision in the ophthalmic practice. He was interested in developing ties with European colleagues, constantly assisted with dissemination of scientific information, cooperated with domestic and foreign mass media. He had an initiative role in the establishment and development of the Moscow Ophthalmological Circle. The article also amends the mistake of modern researchers who present A.A. Kryukov as a pioneer of local anesthesia in ophthalmology.

Keywords: ophthalmology, eye diseases, clinic, teacher, social significance, local anesthesia, scientific information.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Sarkisov A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-0059-2558>

Corresponding author: Sarkisov A.S. — e-mail: as.sar@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sarkisov AS. Adrian Aleksandrovich Kryukov (1849—1908). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):104–107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139021104>

История отечественной медицины бережно хранит имя Адриана Александровича Крюкова, внесшего существенный вклад в развитие офтальмологии.

А.А. Крюков родился 19 июня 1849 г. в Саратовской губернии. Среднее образование получил

в 4-й Московской гимназии. В 17 лет поступил на медицинский факультет Московского университета. Поддержав однокурсников, выступавших против низкого уровня преподавания на факультете (так называемая полунинская история), вместе с рядом других

студентов Адриан Крюков был отчислен с четвертого курса на год. Этот год он учился в Петербургской медико-хирургической академии. Восстановившись в Московском университете, окончил его в 1872 г. [1, с. 164; 2, с. 289—290; 3, с. 54].

Еще в студенческие годы А.А. Крюков остановил свой выбор на специализации в области офтальмологии. Наибольшее влияние на его формирование как офтальмолога оказал доцент М.М. Воинов (Войнов) [4, с. 387—388; 5, с. 114—115], по заданию которого он на пятом курсе выполнил самостоятельную научную работу. Результаты исследования А.А. Крюков изложил в опубликованной в 1871 г. статье «К вопросу об определении относительной силы наружных прямых мышц глаза» [6, с. 475; 7, с. 4; 8, с. 15—17].

В 1872 г. А.А. Крюков окончил университет и в качестве врача приступил к работе в частной глазной лечебнице М.М. Воинова, что позволило ему продолжать активные научные занятия. В декабре 1873 г. он успешно защитил докторскую диссертацию «Объективное цветоощущение на периферических частях сетчатки» [9], посвященную проблеме цветовой слепоты и границам восприятия цветов, в которой определил важное диагностическое значение подобных исследований при поражениях зрительного нерва и сетчатки глаза [6, с. 476; 7, с. 4; 10, с. 135—136].

В 1874 г. А.А. Крюков направился в Германию, где продолжил изучение физиологии и патологической анатомии глаза, опубликовав результаты собственных разработок и выступив в качестве соавтора ведущих европейских специалистов при подготовке научных изданий по офтальмологии [6, с. 476—477; 7, с. 4—5; 10, с. 136]. И по возвращении в Россию А.А. Крюков поддерживал деловые отношения со своими зарубежными коллегами. На протяжении многих лет он готовил для европейских изданий офтальмологические обзоры по материалам отечественной научной прессы. Следует отметить, что А.А. Крюков придавал большое значение распространению научной информации. На родине он сотрудничал с журналами «Медицинское обозрение» и «Вестник офтальмологии», публикуя в них не только собственные оригинальные статьи, но и рефераты по офтальмологии, составленные на основе русских и иностранных источников [6, с. 477; 11, с. 530—531; 12, с. 409—410]. С 1904 г. А.А. Крюков стал редактором журнала «Вестник офтальмологии», обогатив его содержание и увеличив объем [3, с. 55; 6, с. 483—484].

Осенью 1875 г. А.А. Крюков вернулся из Европы в Москву к своему тяжелобольному учителю М.М. Воинову, от которого принял его глазную лечебницу, и, не оставляя научных изысканий, приступил к работе, настойчиво внедряя в практику новые методы диагностики и лечения глазных болезней [7, с. 5; 10, с. 136].

Научные исследования А.А. Крюкова прежде всего были направлены на изучение физиологии

и патологической анатомии, врожденных аномалий и пороков развития глаза, разработку проблем оперативной и клинической офтальмологии. Ряд его оригинальных предложений получили распространение в хирургической практике. А.А. Крюкову принадлежит приоритет в разработке и внедрении способа иридэктомии через склеральный разрез [2, с. 290; 7, с. 5; 13, с. 46]. Он был убежден, что врожденные аномалии глаза зачастую становятся следствием неправильного внутриутробного развития ребенка. В вопросе развития близорукости Крюков обращал внимание на гигиенические аспекты проблемы и важность профилактической работы среди школьников. Рассматривая глаукому как поражение обоих глаз, А.А. Крюков являлся сторонником оперативных методов борьбы с этим грозным заболеванием [2; 3, с. 55; 7, с. 5; 10, с. 136].

Вместе с тем он продолжал работу в области физиологии зрения [2, с. 290]. Знаковым этапом исследований стал выход в свет в 1882 г. работы А.А. Крюкова «Шрифты и таблицы для исследования остроты зрения», которая при его жизни выдержала шесть изданий и даже в середине XX века продолжала использоваться врачами поликлинического звена при определении остроты зрения. Следует выделить социальную значимость этого издания: специально переведенные на грузинский, армянский, татарский и еврейский языки, таблицы получили широкое распространение при организации оказания офтальмологической помощи многочисленным народам России [3, с. 55; 6, с. 480; 10, с. 136].

Вспоминая достижения А.А. Крюкова, необходимо указать на ошибку, которая в нынешнем веке, к сожалению, получила хождение в ряде информационных сообщений. Некоторые авторы считают, что он впервые применил кокаин как анестетик при глазных операциях [2, с. 290; 3, с. 55; 8]. Между тем известно, что впервые в мире в офтальмохирургии местную анестезию кокаином по собственной методике осуществил И.Н. Кацауров [14, с. 38—39; 15, с. 10—11]. Отстаивая приоритет русского офтальмолога, газета «Врач» в октябре 1884 г. так оповещала об этом событии: «Важность наблюдений, сообщаемых И.Н. (Иваном Николаевичем. — Авт.), существенно увеличивается от того, что он совершенно самостоятельно подтвердил данные Koller'a и Königstein'a, которые были ему совершенно неизвестны. Вылушение же глазного яблока под кокаином на человеке и операция катаракты сделаны И.Н. впервые» [16, с. 736]. Вероятно, причиной появления ошибочной информации о деятельности А.А. Крюкова послужила неверно воспринятая фраза о том, что «первый в России он стал применять кокаин у себя в стационаре при всех глазных операциях, о чем сообщил на заседании Московского медицинского общества в декабре 1884 г.» [7, с. 5].

Летом 1880 г. Крюков вновь перенимал передовой опыт своих европейских коллег в офтальмологических клиниках в Германии, Австрии, Франции [6, с. 478].

Особое место в деятельности А.А. Крюкова занимала педагогическая работа, которая является одной из важных характеристик подлинного врача. Об этом напоминает современный исследователь истории медицины Ш. Нуланд: «Преподавание медицины всегда было и остается до сих пор основной обязанностью врача» [17, с. 56].

В 1886 г. А.А. Крюков был назначен приват-доцентом Московского университета. Как вспоминал один из его учеников, профессор А.Г. Люткевич [18, с. 335], наиболее интересными для студентов были практические занятия в глазной лечебнице А.А. Крюкова, которые он проводил, используя богатый материал бесплатной амбулатории [6, с. 478]. По настоянию студентов А.А. Крюков по материалам своих лекций подготовил и весной 1892 г. издал краткий «Курс глазных болезней», который вскоре стал настолько востребован студентами и врачами, что автор немедленно приступил к переработке и дополнению своего труда [19]. Даже после его смерти учебник неоднократно переиздавался под редакцией сначала А.Г. Люткевича [20], а затем В.П. Одинцова [21] вплоть до 1931 г. [22].

В 1892 г. А.А. Крюков был назначен сверхштатным экстраординарным профессором Московского университета¹. К тому времени он был признанным в Европе и России исследователем, врачом с обширной практикой. Не случайно в представлении на имя министра народного просвещения он характеризуется как «выдающийся по своим научным познаниям и трудам специалист в области офтальмологии»². А.А. Крюков получил возможность проводить занятия на базе Ново-Екатерининской больницы, для чего помимо амбулатории в хирургическом отделении ему было выделено 10 коек «в постоянное пользование»³.

В 1895 г., после смерти А.Н. Маклакова, А.А. Крюков был назначен штатным экстраординарным профессором и директором глазной клиники на Девичьем поле медицинского факультета Московского университета⁴ [6, с. 479—480]. Оставаясь на этом посту до конца жизни, А.А. Крюков уделял неустанный профессиональному росту ординаторов. За этот период времени шесть его учеников защитили докторские диссертации, четыре ординатора стали профессорами медицинских вузов [7, с. 6].

Значимой гранью жизни А.А. Крюкова являлась общественная деятельность. И здесь прежде всего следует выделить его роль как одного из инициаторов создания и соучредителей в 1888 г. Московского офтальмологического кружка [23, с. 200], который в 1899 г. был преобразован в Общество глазных врачей в Москве. Первым его председателем стал А.А. Крюков [24]. Один из ведущих офтальмологов, А.А. Крюков неоднократно представлял Россию на различных международных научных съездах [7, с. 6—7]. Избранный почетным членом ряда европейских офтальмологических научных обществ, он пользовался высоким авторитетом среди зарубежных коллег [10, с. 138].

Скончался А.А. Крюков 6 октября 1908 г. (по старому стилю). Похоронен в Москве на Ваганьковском кладбище [6, с. 483].

Отзываясь на смерть выдающегося русского офтальмолога, Ю. Гиршберг писал: «Я также должен объявить о печали в моем сердце. Крюков был мне другом... Перед своей болезнью Крюков был картиной мужской красоты, к тому же с бесконечной добротой сердца, как нам это знакомо по Тургеневу и Толстому, с непоколебимым чувством долга, был обожаем своими больными. Его имя будет живо в нашей памяти»⁵ [6, с. 483].

**Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Каспаров А.А. Крюков Адриан Александрович. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. М.: Советская энциклопедия; 1980; 12:164.
Kasparov AA. Kryukov Adrian Aleksandrovich. In: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya* [Great Medical Encyclopedia]. 3rd ed. M.: Soviet Encyclopedia; 1980; 12:164. (In Russ.).
2. Крюков Адриан Александрович. В кн.: Деятели медицинской науки и здравоохранения — сотрудники и питомцы Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова: Биографический словарь. 1758—2008 гг. Под ред. Пальцева М.А., Стойкова А.М., Затравкина С.Н. 1-е изд. М.: Изд-во «Шико»; 2008; 289—290.
Kryukov Adrian Aleksandrovich. In: *Deyateli meditsinskoy nauki i zdorovookhraneniya — sotrudniki i pitomtsy Moskovskoy meditsinskoy akademii im. I.M. Sechenova: Biograficheskiy slovar'. 1758—2008 gg.* [Figures of medical science and health care — employees and pupils of the Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov: Biographical Dictionary. 1758—2008]. Eds Pal'tsev M.A., Stochik A.M., Zatravkin S.N. 1st ed. M.: Shiko; 2008; 289—290. (In Russ.).
3. Емельянова Н.А. Московская офтальмологическая школа: профессор А.А. Крюков. *Вестник офтальмологии*. 2003; 119(5):54—55.
Emel'yanova NA. Moscow Ophthalmological School: Professor A.A. Kryukov. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 1950; 119(5):54—55. (In Russ.).
4. Авербах И.М. Воинов Михаил Михайлович. В кн.: Большая медицинская энциклопедия. 3-е изд. М.: Сов. Энциклопедия; 1976; 4:387—388.
Averbah IM. Voinov Mihail Mihajlovich. In: *Bol'shaya meditsinskaya entsiklopediya* [Great Medical Encyclopedia]. 3rd ed. M.: Soviet Encyclopedia; 1976; 4:387—388. (In Russ.).

¹ГБУ «Центральный государственный архив города Москвы» (далее — ЦГАМ). Ф. 459. Оп. 2. Д. 4413. Л. 7.

²ЦГАМ. Ф. 418. Оп. 2. Д. 4413. Л. 4—5.

³ЦГАМ. Ф. 418. Оп. 2. Д. 4413. Л. 4—5.

⁴ЦГАМ. Ф. 418. Оп. 2. Д. 4413. Л. 9—9, об.

⁵Собственный перевод. — Авт.

5. Войнов Михаил Михайлович. В кн.: Деятели медицинской науки и здравоохранения — сотрудники и питомцы Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова: Биографический словарь. 1758—2008 гг. Под ред. Пальцева М.А., Стоичика А.М., Затравкина С.Н. 1-е изд. М.: Изд-во «Шико»; 2008;114-115.
Voyunov Mikhail Mihajlovich. In: *Deyateli meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya — sotrudniki i pitomtsy Moskovskoy meditsinskoj akademii im. I.M. Sechenova: Biograficheskiy slovar'. 1758—2008 gg.* [Figures of medical science and health care — employees and pupils of the Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov: Biographical Dictionary. 1758—2008]. Eds Pal'tsev M.A., Stochik A.M., Zatravkin S.N. 1st ed. M.: Shiko; 2008;114-115. (In Russ.).
6. Люткевич А. Адриан Александрович Крюков: Некролог. В кн.: Отчет о состоянии и действиях Императорского Московского Университета за 1908 год. М. 1909;1:475-489.
Lyutkevich A. Adrian Aleksandrovich Kryukov: Nekrolog. In: *Otchet o sostoyanii i deystviyah Imperatorskogo Moskovskogo Universiteta za 1908 god* [Report on the state and actions of the Imperial Moscow University for 1908]. M. 1909;1:475-489. (In Russ.).
7. Сивошинский Д.С. К столетию со дня рождения Адриана Александровича Крюкова. *Вестник офтальмологии*. 1949;28(5):4-7.
Sivoshinsky DS. On the centenary of the birth of Adrian Aleksandrovich Kryukov. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 1949;28(5):4-7. (In Russ.).
8. Емельянова Н.А. Проблема глаукомы в трудах профессора А.А. Крюкова. *Глаукома*. 2003;(4):15-17.
Emel'yanova NA. The problem of glaucoma in the works of Professor A.A. Kryukov. *Glaukoma*. 2003;(4):15-17. (In Russ.).
9. Крюков А.А. Объективное цветоощущение на периферических частях сетчатки. Рассуждение, представленное в медицинский факультет Императорского Московского университета, для получения степени доктора медицины, лекарем Адрианом Крюковым. М.: Типография А.И. Мамонтова; 1873.
Kryukov AA. *Ob'ektivnoye tsvetoozhchushchenie na perifericheskikh chastyakh srchatki. Rassuzhdenie, predstavlennoye v meditsinskiy fakul'tet Imperatorskogo Moskovskogo Universiteta, dlya polucheniya stepeni doktora meditsini, lekaerem Adrianom Kryukovim* [Objective color perception on the peripheral parts of the retina. The reasoning presented to the medical faculty of the Imperial Moscow University, for the degree of Doctor of Medicine, by the doctor Adrian Kryukov]. M.: Printing house of A.I. Mamontov; 1873. (In Russ.).
10. Самойлов А.Я., Сивошинский Д.С. Основоположник Московской офтальмологической школы профессор Адриан Александрович Крюков (К пятидесятилетию со дня смерти). *Клиническая медицина*. 1959;37(10):135-138.
Samoylov AY, Sivoshinsky DS. The founder of the Moscow Ophthalmological School, Professor Adrian Aleksandrovich Kryukov (To the fiftieth anniversary of death). *Klinicheskaya meditsina*. 1959;37(10):135-138. (In Russ.).
11. Ченцов А.Г., Брянцева М.К. Кафедра глазных болезней. В кн.: Очерки по истории 1 Московского ордена Ленина медицинского института имени И.М. Сеченова. Отв. ред. Кованов В.В. М.: Медгиз; 1959:527-537.
Chentsov AG, Bryantseva MK. Department of Eye Diseases. In: *Ocherki po istorii 1 Moskovskogo ordena Lenina meditsinskogo instituta imeni I.M. Sechenova* [Essays on the history of the 1st Moscow Order of Lenin Medical Institute named after I.M. Sechenov]. Ed. Kovanov V.V. M.: Medgiz; 1959:527-537. (In Russ.).
12. Дормидонтова К.В. Офтальмология. В кн.: Развитие медицинской науки в Первом Московском Ордене Ленина и Ордена Трудового Красного Знамени медицинском институте имени И.М. Сеченова. Под ред. Баншикова В.М. М.: Медицина; 1968:409-417.
Dormidontova KV. Ophthalmology. In: *Razvitiye meditsinskoj nauki v Pervom Moskovskom Ordena Lenina i Ordena Trudovogo Krasnogo Znameni meditsinskoy akademii imeni I.M. Sechenova* [Development of medical science in the First Moscow Order of Lenin and the Order of the Red Banner of Labor Medical Institute named after I.M. Sechenov]. Ed. Banshchikov V.M. M.: Meditsina; 1968:409-417. (In Russ.).
13. Кропман И.Л. О приоритете русской науки. *Вестник офтальмологии*. 1952;21(5):46-47.
Kropman IL. On the priority of Russian science. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 1952;21(5):46-47. (In Russ.).
14. Шагов М.А. Несколько слов о библиографии по офтальмологии и о приоритете русских окулистов. *Вестник офтальмологии*. 1950;19(3):37-39.
Shagov MA. A few words about the bibliography in ophthalmology and the priority of Russian oculists. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 1950;19(3):37-39. (In Russ.).
15. Зыков А.А. Очерки развития местного обезболивания в СССР. Л.: Медгиз; 1954.
Zikov AA. *Ocherki razvitiya mestnogo obezbolivaniya v SSSR* [Essays on the development of local anesthesia in the USSR]. L.: Medgiz; 1954. (In Russ.).
16. Кашауров И.Н. О местном влиянии кокаина на глаз. *Врач*. 1884;5(43):733-736.
Katsaurov IN. About the local effect of cocaine on the eye. *Vrach*. 1884;5(43):733-736. (In Russ.).
17. Нуланд Ш. Врачи: восхитительные и трагические истории. М.: Эксмо; 2020.
Nuland Sh. *Vрачи: voshchitel'nye i tragicheskie istorii* [Doctors: delightful and tragic stories]. M.: Eksmo; 2020. (In Russ.).
18. Люткевич Александр Григорьевич. В кн.: Деятели медицинской науки и здравоохранения — сотрудники и питомцы Московской медицинской академии им. И.М. Сеченова: Биографический словарь. 1758—2008 гг. Под ред. М.А. Пальцева, А.М. Стоичика, С.Н. Затравкина. 1-е изд. М.: Изд-во «Шико»; 2008;335.
Lyutkevich AG. In: *Deyateli meditsinskoj nauki i zdravookhraneniya — sotrudniki i pitomtsy Moskovskoy meditsinskoj akademii im. I.M. Sechenova: Biograficheskiy slovar'. 1758—2008 gg.* [Figures of medical science and health care — employees and pupils of the Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov: Biographical Dictionary. 1758—2008]. Eds Pal'tsev M.A., Stochik A.M., Zatravkin S.N. 1st ed. M.: Shiko; 2008;335. (In Russ.).
19. Крюков А. Курс глазных болезней. Вып. 1-2. М.: Типография О.О. Гербека; 1892.
Kryukov AA. *Kurs glaznih bolezney* [Course of eye diseases]. Iss. 1-2. M.: Printing house of O.O. Gerbek; 1892. (In Russ.).
20. Крюков А.А. Курс глазных болезней. Под ред. А.Г. Люткевича. 8-е изд. М.: Т-во скоропеч. А.А. Левенсон; 1911.
Kryukov AA. *Kurs glaznih bolezney* [Course of eye diseases]. Ed. Lyutkevich AG. 8th ed. M.: Printing house of A.A. Levenson; 1911. (In Russ.).
21. Крюков А.А., Одинцов В.П. Курс глазных болезней. 12-е изд. М.—Л.: Государственное издательство; 1930.
Kryukov AA, Odintsov VP. *Kurs glaznih bolezney* [Course of eye diseases]. 12th ed. M.—L.: Gosudarstvennoye izdatel'stvo; 1930. (In Russ.).
22. Крюков А.А., Одинцов В.П. Курс глазных болезней. 13-е изд. М.—Л.: Государственное издательство; 1931.
Kryukov AA, Odintsov VP. *Kurs glaznih bolezney* [Course of eye diseases]. 13th ed. M.—L.: Gosudarstvennoye izdatel'stvo; 1931. (In Russ.).
23. Адельгейм К.Л. «Московский Офтальмологический кружок». *Вестник офтальмологии*. 1889;6(2):200-202.
Adel'geym KL. Moscow Ophthalmological Circle. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik Oftal'mologii*. 1889;6(2):200-202. (In Russ.).
24. Снегирев К.В. Из Общества глазных врачей в Москве. *Врач*. 1899;22(6):172.
Snegirev KV. From the Society of Eye Doctors in Moscow. *Vrach*. 1899;22(6):172. (In Russ.).

Поступила 04.03.2022

Received 04.03.2022

Принята к печати 05.04.2022

Accepted 05.04.2022

Комментарий

В 2013 г. зарубежный исследователь Н.С. Дуа предложил расширить привычные представления об анатомии роговицы за счет выделения еще одного слоя, названного автором преддесцеметовым (от англ. pre-Descemet's layer). Учитывая определенную спорность данного предложения, редколлегия журнала сочла целесообразным обсудить вопрос о выделении преддесцеметового слоя роговицы в форме дискуссии. Цель дискуссии — обсуждение вопроса о клинической необходимости изменений анатомической характеристики роговицы с позиций «автономности» прилежащих к десцеметовой мембране глубоких слоев стромы. Учитывая дискуссионный формат обсуждения, было решено не проводить рецензирование представленных статей с уточнением, что при этом мнение редколлегии журнала могло не совпадать с мнением авторов. Первая статья на эту тему была опубликована в №3 журнала за 2022 г. (С.Э. Аветисов и соавт.). Ниже в рамках дискуссии представлен взгляд на обозначенную проблему еще двух авторских коллективов, а также статья, подводящая итоги обсуждения.

Редколлегия журнала «Вестник офтальмологии»

К вопросу о выделении преддесцеметового слоя в структуре роговицы

© О.Г. ОГАНЕСЯН, Э.К. БАГАМАНОВА, Д.А. ГУСАК

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

РЕЗЮМЕ

В настоящее время селективная замена патологически измененных слоев роговицы считается наиболее целесообразным подходом в кератотрансплантологии. Часто выполняемыми и патогенетически обоснованными методиками трансплантации являются глубокая передняя послойная кератопластика (DALK) и трансплантация десцеметовой мембраны с эндотелием (DMEK). Техника и ход операции, вероятные осложнения, достигаемые результаты во многом зависят в том числе от преддесцеметового слоя, описанного более 10 лет назад некоторыми офтальмологами с разной степенью детализации. В связи с этим основной вопрос, обсуждаемый в литературе, формулируется следующим образом: является ли преддесцеметовый слой (слой Дуа) отдельным (новым) слоем роговицы, или все же это часть стромы (stroma Feizi)? В этой публикации, которая является продолжением дискуссии «О выделении преддесцеметового слоя в структуре роговицы», мы излагаем свое видение этого вопроса, с учетом собственного опыта, данных литературы, разделов анатомической науки, а также с учетом специфики офтальмологической терминологии и с проведением экстраполяций и аналогий.

Ключевые слова: преддесцеметовый слой, слой Дуа, десцеметова мембрана, трансплантация боуменова слоя, глубокая передняя послойная кератопластика, трансплантация роговицы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Оганесян О.Г. — e-mail: oftalmolog@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3081-2101>
Багаманова Э.К. — e-mail: oftalmolog@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2165-708X>
Гусак Д.А. — e-mail: oftalmolog@mail.ru

Автор, ответственный за переписку: Оганесян Оганес Георгиевич — e-mail: oftalmolog@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Оганесян О.Г., Багаманова Э.К., Гусак Д.А. К вопросу о выделении преддесцеметового слоя в структуре роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):108–112. <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139021108>

On the issue of separate designation of the pre-Descemet's layer in the structure of the cornea

© O.G. OGANESYAN, E.K. BAGAMANOVA, D.A. GUSAK

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

ABSTRACT

Selective exchange of pathologically altered retinal layers is currently considered the most practical approach in corneal transplantation. Deep anterior lamellar keratoplasty (DALK) and Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK) are often performed as pathogenetically substantiated transplantation methods. The technique and the course of surgery, possible complications, and achieved outcomes, among other things, depend largely on the pre-Descemet's layer, which was described more than 10 years ago by several ophthalmologists in varying detail. In view of this, the main issue discussed in literature is the following: is the pre-Descemet's layer (Dua's layer) a separate (new) layer of the cornea, or is it an integral part of the stroma (the Feizi stroma)? This article continues the discussion on «separate designation of the pre-Descemet's layer in the structure of the cornea» and presents

the view of the authors on this problem based on own experience, literature data, anatomical subdisciplines, as well as specific aspects of ophthalmological terminology, and with the use of extrapolation and analogies.

Keywords: pre-Descemet's layer, Dua's Layer, Descemet's membrane, Bowman layer transplantation, deep anterior lamellar keratoplasty, corneal transplantation.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Oganesyan O.G. — e-mail: oftalmolog@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3081-2101>

Bagamanova E.K. — e-mail: oftalmolog@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2165-708X>

Gusak D.A. — e-mail: oftalmolog@mail.ru

Corresponding author: Oganesyan O.G. — e-mail: oftalmolog@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Oganesyan OG, Bagamanova EK, Gusak DA. On the issue of separate designation of the pre-Descemet's layer in the structure of the cornea. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):108–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139021108>

Статья Н.S. Dua вызвала в научном сообществе одновременно и большой интерес, и разногласия в свете признания нового преддесцеметового слоя (ПДС) и терминологии [1]. Последующие публикации как подтвердили «новый слой» [2, 3], так и оспорили его наличие [4]. При анализе литературы складывается впечатление, что в этом споре кроме научных доводов присутствует много «личного», так как часть публичной дискуссии сводится к вопросам «кто первым открыл» и «чьим именем назвать» [5, 6].

Помимо уже известной важности понимания трех типов формирования «большого пузыря», есть публикации, убедительно свидетельствующие о клинической значимости ПДС [7]. L. Ziyuan и соавторы клинически и морфологически продемонстрировали расщепление ПДС и десцеметовой мембраны (ДМ) при кератомикозе [8]. Возможность визуализации ПДС *in vivo* с использованием оптической когерентной томографии ультравысокого разрешения является весомым аргументом в пользу его выделения в качестве структурной единицы [9].

Мы излагаем свою позицию по обсуждаемому вопросу, исходя из собственного опыта, данных литературы и отталкиваясь от публикации С.Э. Аветисова и соавторов, открывшей эту дискуссию на страницах журнала «Вестник офтальмологии».

Если мы правильно поняли авторов, выделение ПДС в качестве отдельного слоя неоправданно, так как отсутствуют кардинальные морфологические отличия ПДС от прилежащих к ДМ слоев стромы, а также исходя из классических структурно-функциональных критериев анатомического выделения отдельных слоев в биологических объектах. К сожалению, авторы не перечисляют указанные классические критерии, а в доступной литературе мы их не нашли. Мы с уважением относимся к мнению авторов, однако не разделяем его по следующим причинам. Нормальная анатомия выделяет роговицу как часть фиброзной капсулы глазного яблока, не выделяя ее слоев, так как нормальная анатомия изучает стро-

ение тела и органов выше тканевого. Таким образом, вопрос включения/невключения ПДС в компетенцию нормальной анатомии не входит. Классическое для офтальмологов понятие о пятислойном строении роговицы сформировано свыше ста лет назад и изучается подразделом нормальной анатомии — микроанатомией (гистологией). Однако для современной офтальмологии, современной офтальмохирургии и современного уровня изучения тканей пятислойная роговица не соответствует реалиям. Уже давно было бы правильным в классической микроанатомии роговицы выделять шесть слоев, а точнее — структурных единиц (+ базальная мембрана эпителия). Ее строение известно, подробно изучено, ее можно визуализировать, окрашивать, ее функции известны, а значимость в клинической практике и научных исследованиях очень велика. Множество проблем с эпителизацией роговицы напрямую связаны с ее базальной мембраной. Выделение отдельной нозологической единицы «дистрофия базальной мембраны эпителия» (EBMD) в Международной классификации дистрофий роговицы (IC3D, 2015) является существенным аргументом для указания базальной мембраны эпителия роговицы в качестве отдельной анатомо-морфологической единицы. В противном случае — как может быть дистрофия структуры, которой нет? Выделение базальной мембраны эпителия расширило бы базовые знания офтальмологов о физиологии и патологии клеточных поверхностей роговицы и их базальных мембран, в том числе ДМ, и, как следствие, о нозологических единицах. Как правильно ставит вопрос Н.S. Dua, какой степени должны достигать различия, чтобы слой назывался слоем и мог быть выделен в отдельную структуру? [6].

Приведенные выше аргументы, как нам кажется, адекватно экстраполируются на ПДС, поскольку его основные характеристики хорошо известны [1]:

— ацеллюлярность (опровергается J.V. Jester и соавт. [10], однако нет данных, какие именно участки роговицы — центральные или периферические —



Рис. 1. «Большой пузырь» 1-го типа сформирован в роговице после предварительного удаления ДМ. ПДС непроницаем для воздуха.

Fig. 1. Type 1 big bubble was successfully formed in the cornea after removal of the Descemet's membrane. The pre-Descemet's layer is impervious to air.

ими исследовались, так как от этого зависит морфология);

— средняя толщина $10,15 \pm 3,6$ мкм (варьирует от 6,3 до 15,8 мкм);

— состоит из 3—5 ламелл до пневматизации и 5—8 ламелл после пневматизации;

— средняя толщина фибрилл меньше, чем в строме ($21,7 \pm 2,4$ и $24,2 \pm 2,7$ нм соответственно);

— состоит преимущественно из коллагена I типа;

— IV и VI тип коллагена также присутствует, причем в большей степени, чем в остальной строме;

— непроницаем для воздуха в диаметре 8,5—9 мм (рис. 1).

Кроме того:

— хирургическое выделение ПДС как вместе с ДМ, так и без ДМ возможно, осуществляется рутинно, регулярно и повсеместно (рис. 1—3; см. также видео по ссылке: <https://cloud.mail.ru/public/d3Cg/LXcnldQLC>). Это означает, что случайность исключена;

— основные характеристики ПДС (средний диаметр, непроницаемость, прочность, внешний вид, строение, толщина) постоянны. Это также означает, что случайность исключена.

Так что же мешает признать существование ПДС и включить его в нормальную микроанатомию роговицы? Почему указанных постоянных характеристик ПДС недостаточно для его выделения в отдельную структурную единицу? Неутонченная функция/роль ПДС не может служить основанием, так как функция боуменова слоя окончательно непонятна на протяжении почти двух столетий. Невозможность легкой сепарации тоже не может служить причиной, поскольку боуменов слой также невозможно легко и изолированно отсепаровать, а ДМ признана слоем более 100 лет назад, но научились ее отделять от стромы лишь несколько десятилетий назад. Почему ДМ, которая является базальной мембраной эндотелия, выделена в отдельный слой, а базальная мембрана эпи-

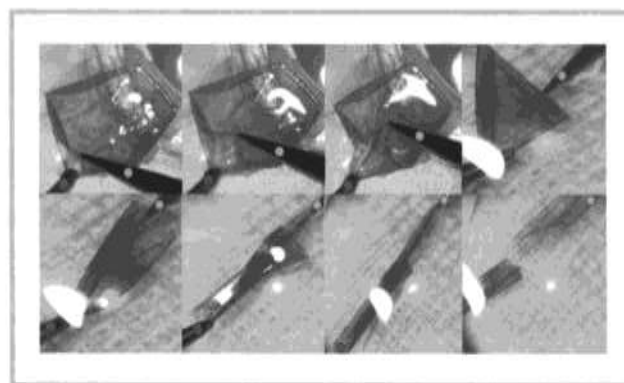


Рис. 2. Покадровый коллаж отслаивания ДМ и ПДС друг от друга.

Зеленый маркер обозначает принадлежность к ДМ, желтый маркер — принадлежность к ПДС.

Fig. 2. Frame by frame collage of the process of separation of the Descemet's membrane and the pre-Descemet's layer from each other.

The green marker indicates the Descemet's membrane, the yellow marker indicates the pre-Descemet's layer.

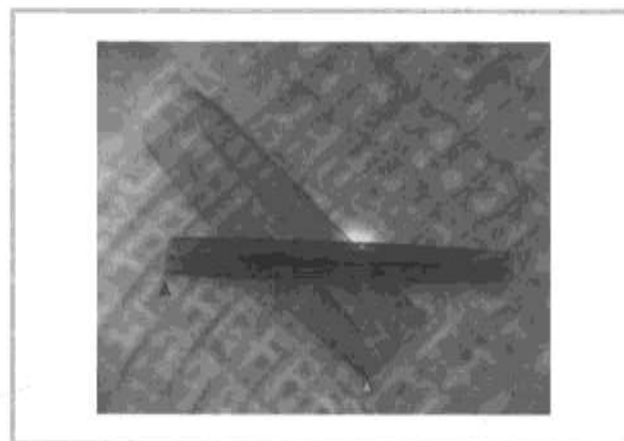


Рис. 3. Отделенные друг от друга ДМ (указана зеленым маркером) и ПДС (указан желтым маркером) в сбалансированном солевом растворе.

ПДС имеет тенденцию сворачиваться в рулон, но в меньшей степени, чем ДМ.

Fig. 3. The Descemet's membrane (indicated by the green marker) and the pre-Descemet's layer (indicated by the yellow marker) separated from each other and kept in a balanced salt solution.

The pre-Descemet's layer tends to roll, but to a lesser extent than the Descemet's membrane.

теля — нет? Совершенно очевидно, что те критерии, которыми руководствовались для выделения структур в отдельные слои (условно) два столетия назад, не соответствуют современным потребностям и возможностям.

Считается, что возможной причиной «непризнания» ПДС могут быть терминологические проблемы, в частности эпонимические, хотя сам Н.С. Дуа указывает, что сожалеет и отказывается от одноименного эпонима [6]. Мы не склонны считать, что терминология столь принципиальна в данном вопросе. Терминологические, в том числе эпонимические проблемы в медицине, и в офтальмологии в частности,

не единичны. Существует множество ошибочных и неточных терминов, по инерции воспринимающихся естественно. Термин «кератэктазия» по сути не применим к глазным болезням, так как «эктазия» — это расширение трубчатых (полых, полостных) органов. Отслоение слоев сетчатки друг от друга (нейроэпителия от пигментного эпителия), фактически расслоение сетчатки, свыше сотни лет мы ошибочно называем «отслойкой сетчатки». Термин «десцеметит», описывающий складки ДМ, ошибочен вдвойне, так как воспаления ДМ не бывает, а складки роговицы не связаны с ДМ [11]. Боуменов слой ошибочно называют боуеновой мембраной, хотя морфологически и клинически очевидно, что передний пограничный слой не является мембраной. Именно по этой причине параметры исходного трансплантата боуенова слоя не могут соответствовать толщине слоя Боумена. Для приведения их в относительное соответствие и выполняется эксимерлазерная абляция избыточной стромы (О.Г. Оганесян и соавт., патент РФ №2741697 от 25.05.20).

Мы считаем, что в настоящее время не достигнут консенсус в профессиональном сообществе для включения ПДС в нормальную микроанатомию роговицы. Препятствиями являются свойственная людям инерция мышления и ограниченный интерес к проблеме только со стороны кератотрансплантологов. Мы убеждены: в обозримом будущем выделение ПДС и базальной мембраны эпителия в отдельную структурную единицу неизбежно.

Что касается включения ПДС в хирургическую анатомию (изучающую строение применительно к запросам хирургии и с целью обоснования хирургических приемов), то консенсус между интересантами (кератотрансплантологами) однозначно достигнут, и по факту ПДС уже является отдельной структурой хирургической анатомии.

Неизбежность включения ПДС в хирургическую анатомию имеет следующую аргументацию:

- хирургическое выделение ПДС (с ДМ и без ДМ) осуществимо. Основные характеристики ПДС (строение, толщина, средний диаметр, непроницаемость, прочность, внешний вид) постоянны;

- без учета наличия ПДС понимание хирургических аспектов селективной хирургии роговицы (глубокой передней послойной кератопластики, трансплантации ДМ) невозможно;

- без учета наличия ПДС классификация основных селективных трансплантаций (dDALK/pdDALK и DMEK/PDEK), а следовательно, анализ результатов, анализ эффективности и прочие выводы научных исследований становятся невозможными либо ошибочными;

- визуализация ПДС и дифференциальная диагностика десцеметоцеле и предесцеметоцеле позво-

ляют выработать правильные сроки и тактику лечения этих угрожающих состояний;

- новые данные литературы значимо дополняют классическую теорию развития «острого» кератоконуса и убедительно демонстрируют значимость ПДС в патогенезе и хирургическом лечении (с учетом его патогенеза) водянки роговицы [1, 3, 12, 13];

- только распознав наличие ПДС, возможно выполнить глубокую переднюю послойную кератопластику в комбинации с экстракцией катаракты;

- сохранение ПДС у реципиента обеспечивает большую прочность роговицы и рубца после DALK;

- возможность визуализации *in vivo* ПДС с использованием технологии оптической когерентной томографии ультравысокого разрешения [11];

- сохранение прозрачности ДМ и ПДС благодаря зоне ацеллюлярности и отсутствию активации кератоцитов [1, 6].

Таким образом, по нашему мнению, *de facto* ПДС является (и обоснованно) признанным слоем хирургической микроанатомии роговицы.

Для выделения ПДС в отдельную структурную единицу нормальной микроанатомии роговицы есть весомые и достаточные основания. Однако в настоящее время еще не достигнут порог критической массы публикаций и групп в профессиональном сообществе, готовых подавить инерцию мышления и отказаться от пятислойности роговицы.

Мы не считаем, что наша позиция безупречна и единственно правильна, тем не менее мы искренни в своих убеждениях. Объем знаний, методы исследований, хирургические технологии и прочие аспекты медицинской науки за последнее столетие принципиально изменились. Мы убеждены, что в офтальмологическом сообществе благодаря обсуждаемой теме появилась возможность и целесообразность переосмыслить и пересмотреть некоторые важные аспекты микроанатомии роговицы.

Благодарности. Мы благодарны главному редактору журнала «Вестник офтальмологии» профессору С.Э. Аветисову и редакции журнала за приглашение принять участие в дискуссии «К вопросу о выделении предесцеметового слоя в структуре роговицы» и предоставленную возможность поделиться своим мнением на страницах журнала.

Участие авторов:

Концепция и дизайн: О.О.

Обзор литературы: О.О, Д.Г., Э.Б.

Написание текста: О.О, Д.Г., Э.Б.

Редактирование: О.О.

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

АНТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dua H, Faraj L, Said D, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-1885. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.018>
2. Goweida MB. Intraoperative review of different Bubble types formed during pneumodissection (Big-Bubble) deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2015;34(6):621-624. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000000407>
3. Yahia Chérif H, Gueudry J, Afriat M, Delcampe A, Attal P, Gross H, Muraine M. Efficacy and safety of pre-Descemet's membrane sutures for the management of acute corneal hydrops in keratoconus. *British Journal of Ophthalmology*. 2015;99(6):773-777. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306287>
4. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann B, Tourtas T, Torricelli A, Singh A, González S, Mei H, Deng S, Wilson S, Kruse F. Ultrastructure of the posterior corneal stroma. *Ophthalmology*. 2015;122(4):693-699. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.09.037>
5. McKee H, Irion L, Carley F, Brahma A, Jafarinasab M, Rahmati-Kamel M, Kanavi M, Feizi S. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120:1778-1785. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.12.021>
6. Dua H, Faraj L, Said D, Gray T, Lowe J. Author reply. *Ophthalmology*. 2014;121(5):25-26. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.12.020>
7. Dua H, Said D. Clinical evidence of the pre-Descemet's layer (Dua's layer) in corneal pathology. *Eye*. 2016;30(8):1144-1145. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.62>
8. Liu Z, Zhang P, Liu C, Zhang W, Hong J, Wang W. Split of Descemet's membrane and pre-Descemet's layer in fungal keratitis: new definition of corneal anatomy incorporating new knowledge of fungal infection. *Histopathology*. 2014;66(7):1046-1049. <https://doi.org/10.1111/his.12568>
9. Bizheva K, Haines L, Mason E, MacLellan B, Tan B, Hileeto D, Sorbara L. In vivo imaging and morphometry of the human Pre-Descemet's layer and endothelium with ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(6):2782-2787. <https://doi.org/10.1167/jovs.15-18936>
10. Jester J, Murphy C, Winkler M, Bergmanson J, Brown D, Steinert R, Mannis M. Lessons in corneal structure and mechanics to guide the corneal surgeon. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1715-1717. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.004>
11. Annadanam S, Stoeger C, Galloway J, Hikes M, Jun A. Optical coherence tomography assessment of the cornea during corneal swelling: should the term «Descemet membrane folds» be reconsidered? *Cornea*. 2019;38(6):754-757. <https://doi.org/10.1097/ico.0000000000001908>
12. Pierse D, Eustace P. Acute keratoconus in mongols. *Brit J Ophthalmol*. 1971;55(1):50-54. <https://doi.org/10.1136/bjo.55.1.50>
13. Parker J, Birbal R, Dijk K, Oellerich S, Dapena I, Melles G. Are Descemet membrane ruptures the root cause of corneal hydrops in keratoconic eyes? *Am J Ophthalmol*. 2019;205:147-152. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.017>

Поступила 31.07.2022

Received 31.07.2022

Принята к печати 05.12.2022

Accepted 05.12.2022

К вопросу о выделении преддесцеметового слоя в структуре роговицы

© И.А. РИКС¹, С.В. ТРУФАНОВ¹, С.С. ПАПАНЯН²

¹ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

²СПб ГБУЗ «Диагностический центр №7», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Последние 70 лет в анатомии общепринятым является пятислойное строение роговицы. С начала 2000-х годов появились публикации о послойных кератопластиках, при которых на той или иной стадии операции необходимо было выделить десцеметову мембрану (ДМ). Были описаны несколько вариантов формирования «большого пузыря» (big bubble), причем при первом, наиболее частом его типе доказано наличие остатков тонкой ткани стромы на выделенной ДМ. В 2013 г. английская группа исследователей во главе с Н. Дуа попыталась доказать, что эта тонкая полоска стромы у ДМ представляет собой шестой слой роговицы. Однако существует достаточное количество зарубежных публикаций, опровергающих это «открытие». В отечественной литературе не было обсуждения «нового» слоя роговицы. Только недавно опубликована российская статья, в которой поднимается вопрос, посвященный отдельному слою роговицы. Наша группа авторов тоже вступила в полемику, считая, что можно терминологически выделять преддесцеметовые слои, но лишь как часть стромы роговицы, не приписывая этой строме многочисленные функции и особенности.

Ключевые слова: роговица, строма, преддесцеметовый слой, десцеметова мембрана, слой Дуа, послойная кератопластика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Рикс И.А. — e-mail: rikso503@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5187-1047>

Труфанов С.В. — e-mail: trufanov05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

Папаян С.С. — e-mail: dr.papanyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3766-2211>

Автор, ответственный за переписку: Рикс Инна Александровна — e-mail: ria1008@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Рикс И.А., Труфанов С.В., Папаян С.С. К вопросу о выделении преддесцеметового слоя в структуре роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):113–116. <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139021113>

On the issue of separate designation of the pre-Descemet's layer in the structure of the cornea

© I.A. RIKS¹, S.V. TRUFANOV¹, S.S. PAPANYAN²

¹Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia;

²Diagnostic Center No. 7, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

The five-layer structure of the cornea has been generally accepted in anatomy for the last 70 years. Since the beginning of 2000, publications about lamellar keratoplasty have appeared, in which during the operation it was necessary to isolate the Descemet's membrane (DM). Several options for the formation of a big bubble have been described; in the most frequently used type, the presence of remnants of thin stromal tissue on the isolated DM were found. In 2013 an English group of researchers headed by H. Dua tried to prove that this thin strip of the stroma in DM is the sixth layer of the cornea. However, there is a sufficient number of publications that refute this "discovery". In Russian scientific literature there has been no discussion of a «new» layer of the cornea. Only recently one article has been published, which raised the issue of this separate layer in the cornea. Our group of authors has also entered this discourse, believing that it is possible to distinguish terminologically the pre-Descemet's layers, but only as part of the corneal stroma, without attributing it with numerous functions and features.

Keywords: cornea, stroma, pre-Descemet's layer, Descemet's membrane, Dua's layer, lamellar keratoplasty.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Riks I.A. — e-mail: rikso503@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5187-1047>

Trufanov S.V. — e-mail: trufanov05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

Papanyan S.S. — e-mail: dr.papanyan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3766-2211>

Corresponding author: Riks I.A. — e-mail: rikso503@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Riks IA, Trufanov SV, Papanyan SS. On the issue of separate designation of the pre-Descemet's layer in the structure of the cornea. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):113–116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139021113>

За последние 70 лет основы анатомо-гистологического строения роговицы существенно не менялись. Было общепринято, что роговица состоит из пяти слоев: эпителия, слоя Боумена, стромы, десцеметовой мембраны (ДМ) и эндотелия. Базальные эпителиальные клетки в процессе жизнедеятельности секретируют тонкий коллагеновый слой толщиной 40–60 нм — базальную мембрану, которая отделяет эпителий от слоя Боумена и отвечает за миграцию, дифференциацию, регенерацию, прикрепление эпителиального слоя к строме [1]. Сразу отметим известный факт, что базальная мембрана эпителия, подобно ДМ, считается истинной мембраной, но не выделяется в отдельный слой в отличие от последней. В то же время слой Боумена — бесклеточная мембраноподобная зона, — являясь, по сути, передней частью стромы, исторически считается отдельным слоем роговицы [1]. Строма роговицы состоит в основном из внеклеточного матрикса, преимущественно коллагена I типа и протеогликанов. Коллагеновые фибриллы однородны по диаметру и расположены на едином расстоянии, что обеспечивает прозрачность роговицы. Одинаково ориентированные коллагеновые волокна образуют в строме около 300 пластинок — ламелл. Кератоциты являются резидентными клетками в строме, составляя 2–3% ее объема. Плотность и взаимное расположение основных структур стромы, таких как коллагеновые ламеллы, кератоциты, нервные волокна, различаются в зависимости от глубины залегания [1]. Тем не менее такие понятия, как «передняя, средняя, задняя строма», равно как «передние, средние и глубокие слои стромы», широко используются офтальмологами, но являются весьма условными.

Новые данные об анатомо-гистологическом строении роговицы, как правило, связаны с исследованием ультраструктурных элементов, чаще в свете изучения того или иного заболевания, при помощи сканирующей, трансмиссионной электронной микроскопии и иммуногистохимического анализа, что способствовало более детальному пониманию патологических состояний и разработке адекватных методов лечения, а также хирургических вмешательств.

С начала 2000-х годов появились публикации о послойных кератопластиках: передней глубокой (DALK) и эндотелиальной (DMEK), при которых в ходе хирургического вмешательства на той или иной стадии операции необходимо было выделить ДМ. Затем такие операции стали почти рутинной для «роговичных» хирургов. При DALK предпочтительной техникой выделения ДМ считается пневмодиссекция с формированием «большого пузыря». Некоторые хирурги при формировании трансплантата для DMEK также использовали технику расслоения воздухом или жидкостью [2–4]. Многие хирурги обращали внимание на волокна стромы непосредственно у ДМ,

причем отмечалось, что, если такие тонкие слои оставались после пневмодиссекции, это было наиболее оптимальным вариантом. Они уменьшали риск разрыва ДМ и не снижали послеоперационную остроту зрения [2, 5, 6]. В 2013 г. английский офтальмолог Н. Dua с коллегами в журнале *Ophthalmology* публикуют статью, приводя данные своих немногочисленных исследований (31 глаз) на кадаверных роговицах, которые были расслоены с помощью хорошо известной в мире технологии *big bubble* («большого пузыря») [7]. Были применены стандартные хирургические методики и общепринятые гистологические подходы. При этом плоскости, получаемые при расслоении воздухом (пневмодиссекции) роговицы, вроде бы согласовались с нормальной пятислойной анатомией, принципы которой не требовали изменений. Но авторы с самого начала статьи победоносно заявили об открытии нового, шестого слоя роговицы (предесцеметовый слой), при этом тут же присвоив ему название «слой Дуа (Dua)» и игнорируя дальнейшую необходимость тщательного изучения и проверки этого открытия медицинским сообществом. Внимательно прочитав статью и детально изучив фото гистологических исследований, можно сделать вывод, что авторы были целенаправленно настроены на «открытие» и пытались настойчиво убедить в этом коллег-офтальмологов. Но в указанной статье описывается та же строма роговицы, которая при гистологических исследованиях ничем новым не отличается от других слоев стромы. Делая вывод по первой публикации авторов о шестом слое роговицы, необходимо отметить, что иммуногистологические, гистологические исследования, а также интенсивность окрашивания на протеогликаны обладали одинаковыми характеристиками для всей стромы роговицы [7].

В научных публикациях всегда интересно следить за противостоянием ученых, ведь мнения очень часто могут различаться, причем с достаточной долей достоверности, доказывая правоту! Поэтому почти сразу в журнале *Ophthalmology* появляется статья-ответ Н.Д. Мекее и соавт. из Великобритании и Ирана о дискредитации присвоения эпонимов в медицине со стороны Н. Дуа [7, 8]. Причем даже название этой небольшой публикации настраивает на дискуссионный лад: *"Dua's Layer" Is Just Previously Described Pre-Descemet Stroma* («"Слой Дуа" — это просто ранее описанный предесцеметовый слой стромы»). Авторы считают, что в 2010 г. была опубликована работа, в которой содержались убедительные доказательства того, что строма часто может сохраняться после пневмодиссекции [5]. В работе М.Р. Джафаринасаба (2010) проводилась световая и трансмиссионная микроскопия, в ходе которой всегда после пневмодиссекции выявлялся тонкий слой стромы роговицы, фиксированный к ДМ. Толщина данной

остаточной стромы варьировала в разных образцах от 6,4 до 12,3 мкм и от 9,5 до 25,8 мкм. Сходные результаты получены в опубликованном в 2011 г. исследовании Н.Д. McKee [2]. Кроме того, в 2015 г. появились результаты мультицентрового исследования под эгидой Американской академии офтальмологии, опровергающие основные гистологические доказательства иностранного исследователя Н. Dua [9].

Неубедительно также выглядят попытки обосновать обособленность и значимость «преддесцеметового слоя» при операциях, отличных от послойных вмешательств, а также при некоторых заболеваниях роговицы. Так, Y. Chérif и соавторы при лечении острого кератоконуса предлагают не только вводить воздух в переднюю камеру, но и накладывать узловые роговичные швы, проходящие на уровне «преддесцеметового слоя» без захвата ДМ, перпендикулярные линии разрыва ДМ [10]. По мнению авторов, гидропс роговицы может быть вызван не только дефектом ДМ, но и разрывом «преддесцеметового слоя». Соответственно наложение швов, проходящих через него, не только сблизит края ДМ, но и соединит края «преддесцеметового слоя», а воздух прижмет отслоенную ДМ к строме. То есть авторы считают, что, восстанавливая целостность «преддесцеметового слоя», они способствуют и восстановлению его «непроницаемости», и быстрому разрешению отека еще до того, как начнет вновь нормально работать «эндотелиальный насос» роговицы. На наш взгляд, практически невозможно точно прошить слои глубоких отделов роговицы толщиной $10,15 \pm 3,6$ мкм нитью в 20 мкм, да еще и при сниженной прозрачности роговицы. Кроме того, никем ранее не отмечено, что задние слои роговичной стромы препятствуют возникновению отека при поражении эндотелиального слоя и «непроницаемы» для жидкости.

Другая работа посвящена глубоким язвам роговицы. Р. Nagang и соавторы вводят новый термин — «преддесцементоцеле» [11]. Этим термином именуется глубокая язва роговицы, дном которой является проминирующая кпереди ДМ с «преддесцеметовым слоем». По результатам работы не очень ясно, какое клиническое значение имеет при глубоких язвах остаточная строма именно толщиной $10,15 \pm 3,6$ мкм. Наличие так называемого слоя Dua существенно не меняет тактику хирургического лечения и не говорит о том, что на этом этапе процесс может стабилизироваться. А если остаточная строма несколько толще заявленного слоя, диагноз будет звучать как пре-преддесцементоцеле?

Еще в одной статье Н. Dua и соавторы описали пример незапланированного отслоения ДМ и тонкого участка стромы из парацентеза при факоэмульсификации с последующим развитием буллезной кератопатии [12]. Здесь также непонятна клиническая значимость событий в свете существования так называемого слоя Dua (преддесцеметового слоя). Случай

расслоения роговицы частично по двум плоскостям воздухом или жидкостью при ламеллярной хирургии на уровне ДМ хорошо известны, так же как известны случаи повреждения и отслоения ДМ при факоэмульсификации. В своей клинической практике у некоторых пациентов мы наблюдали локальное отслоение небольших участков задней стромы на этапе десцеметорексиса при эндотелиальной кератопластике, также имелся случай обширного отслоения ДМ после лазерной иридэктомии на одном глазу больного и похожее отслоение во время факоэмульсификации на другом (на обоих глазах ДМ была в последующем успешно прижата воздухом) [13]. Это говорит о том, что, скорее всего, плоскость расслоения зависит как от «места приложения силы», так и от индивидуальных особенностей ткани [14, 15]. Там, где воздух или жидкость встречает меньшее сопротивление, и происходит расслоение — на уровне задних слоев стромы или в интерфейсе «задняя строма/ДМ» [16].

М. Anwar еще в 2002 г., впервые описывая формирование big bubble, упоминает два вида их формы. Указано, что если получен правильный big bubble, то он образуется в преддесцеметовой плоскости, т.е. сохраняется тонкая стромальная ткань на ДМ. Автор не выделяет данную оставшуюся глубокую строму в отдельный слой, просто подчеркивает ее необходимость для получения «большого пузыря» (big bubble) 1-го типа [4]. Таким образом, на наш взгляд, происходит своеобразное «шинирование» (образование каркаса) ДМ с помощью глубоких слоев стромы. Это делает еще более понятным объяснение желательности формирования big bubble 1-го типа для успешного завершения операции по типу DALK и облегчения расправления трансплантата при DMEK.

В нашей стране в литературе не было обсуждения «нового» шестого слоя роговицы, хотя вербально некоторые офтальмологи «поддержали» внезапное изменение анатомии. Так, недавно была опубликована статья С.Э. Аветисова и соавторов, посвященная теме преддесцеметового слоя [17]. Хотелось бы отметить, что это — прекрасная возможность услышать мнение российских ученых, которые непосредственно занимаются проблемами роговицы. В статье поднимается вопрос о целесообразности выделения отдельного нового слоя роговицы в силу многих причин. В то же время авторы статьи, обобщая свой материал, предлагают добавить в терминологию «преддесцеметовый слой **стромы** роговицы» и оценить биомеханические свойства комплекса «ДМ/глубокие слои стромы». Следует отметить, что термин «преддесцеметовый слой стромы» был также ранее предложен иностранными исследователями [8].

Наша группа специалистов тоже изучала данную проблему. По основным вопросам мы согласны с С.Э. Аветисовым и рядом вышеупомянутых зарубежных авторов, но хотели бы поделиться своим

мнением относительно так называемого «нового» слоя роговицы:

— абсурдно приписывать тонким слоям стромы роговицы, находящимся непосредственно перед ДМ, отдельные структурные свойства и обширные функциональные возможности, описанные в зарубежной литературе;

— функционально данные слои, скорее всего, обеспечивают роль шины (каркаса) для ДМ, что важно только при пневмодиссекции роговицы в ходе проведения DALK и DMEK;

— учитывая, что в исторически сложившейся анатомии уже имеются определенные «отступления» (выделяют боуменов слой, нет базальной мембраны эпителия и т.д.), тогда и сейчас можно терминологически выделить преддесцеметовые слои, но только как часть стромы;

— необходимы новые способы изучения роговицы, которые, возможно, появятся в будущем для уточнения анатомических особенностей комплекса «ДМ/глубокие слои стромы» в норме и при эктазиях роговицы (эктазии рассматриваются в данном контексте как самая распространенная патология, при которой выполняется DALK с пневмодиссекцией).

Участие авторов:

Концепция и дизайн: И.Р.

Сбор и обработка материала: И.Р., С.Т.

Написание текста: И.Р., С.Т., С.П.

Редактирование: С.П.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mannis MJ, Holland EJ. Cornea. 4th ed. Elsevier Inc.; 2011.
- McKee HD, Irion LC, Carley FM, Jhanji V, Brahma AK. Residual corneal stroma in big-bubble deep anterior lamellar keratoplasty: a histological study in eye-bank corneas. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1463-1465. Epub 2011 Jul 23. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300360>
- Agarwal A, Dua HS, Narang P, Kumar DA, Agarwal A, Jacob S, Agarwal A, Gupta A. Pre-Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(9):1181-1185. Epub 2014 Mar 21. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304639>
- Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg*. 2002;28(3):398-403. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(01\)01181-6](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(01)01181-6)
- Jafarinasab MR, Rahmati-Kamel M, Kanavi MR, Feizi S. Dissection plane in deep anterior lamellar keratoplasty using the big-bubble technique. *Cornea*. 2010;29(4):388-391. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181ba7016>
- Anwar M, Teichmann KD. Deep lamellar keratoplasty: surgical techniques for anterior lamellar keratoplasty with and without baring of Descemet's membrane. *Cornea*. 2002;21(4):374-383. <https://doi.org/10.1097/00003226-200205000-00009>
- Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology*. 2013;120(9):1778-1785. Epub 2013 May 25. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.018>
- McKee HD, Irion LC, Carley FM, Brahma AK, Jafarinasab MR, Rahmati-Kamel M, Kanavi MR, Feizi S. Re: Dua et al.: Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet layer (Dua's layer) (*Ophthalmology*. 2013;120:1778-85). *Ophthalmology*. 2014;121(5):24-25. Epub 2014 Feb 20. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.12.021>
- Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, Torricelli AA, Singh A, González S, Mei H, Deng SX, Wilson SE, Kruse FE. Ultrastructure of the posterior corneal stroma. *Ophthalmology*. 2015;122(4):693-699. Epub 2014 Nov 18. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.09.037>
- Yahia Chérif H, Gueudry J, Afriat M, Delcampe A, Attal P, Gross H, Muraine M. Efficacy and safety of pre-Descemet's membrane sutures for the management of acute corneal hydrops in keratoconus. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(6):773-777. Epub 2015 Jan 6. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306287>
- Narang P, Agarwal A, Kumar DA. Predescemetocoele: A distinct clinical entity. *Indian J Ophthalmol*. 2017;65(11):1224-1226. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_492_17
- Dua HS, Said DG. Clinical evidence of the pre-Descemet's layer (Dua's layer) in corneal pathology. *Eye (Lond)*. 2016;30(8):1144-5. Epub 2016 Apr 8. <https://doi.org/10.1038/eye.2016.62>
- Фисенко Н.В., Демур Т.А., Труфанов С.В., Воронин Г.В. Морфологические особенности удаленной при эндотелиальной кератопластике десцеметовой мембраны (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии*. 2022;138(2):81-86. Fisenko NV, Demura TA, Trufanov SV, Voronin GV. Morphological characteristics of Descemet's membrane removed during endothelial keratoplasty (case study). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(2):81-86. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213802181>
- Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE. Characterization of the cleavage plane in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1950-1957. Epub 2011 Jun 25. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.025>
- Goweida MB. Intraoperative review of different bubble types formed during pneumodissection (big-bubble) deep anterior lamellar keratoplasty. *Cornea*. 2015;34(6):621-624. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000407>
- Jester JV, Murphy CJ, Winkler M, Bergmanson JP, Brown D, Steinert RF, Mannis MJ. Lessons in corneal structure and mechanics to guide the corneal surgeon. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1715-1717. Erratum in: *Ophthalmology*. 2013;120(12):2448. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.004>
- Аветисов С.Э., Осипян Г.А., Абукеримова А.К. К вопросу о выделении преддесцеметового слоя в структуре роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(3):149-152. Avetisov SE, Osipyan GA, Abukerimova AK. On the issue of allocating the pre-Descemet's layer in the corneal structure. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):149-152. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031149>

Поступила 28.07.2022

Received 28.07.2022

Принята к печати 05.12.2022

Accepted 05.12.2022

К итогам дискуссии о необходимости выделения преддесцеметового слоя в структуре роговицы

© С.Э. АВЕТИСОВ^{1, 2}

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

В статье обобщены результаты дискуссии, касающейся необходимости выделения преддесцеметового слоя роговицы (ПДС) в самостоятельную анатомическую структуру. С учетом определенных разногласий в оценке автономности ПДС, на сегодняшний день возможно предлагаемое в различных исследованиях компромиссное и пока только терминологическое решение данного, все еще остающегося дискуссионным, вопроса, заключающегося в выделении ПДС ограниченно — в качестве глубокого слоя стромы роговицы.

Ключевые слова: роговица, строма, преддесцеметовый слой, десцеметова мембрана.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

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

Автор, ответственный за переписку: Аветисов Сергей Эдуардович — e-mail: info@eyeacademy.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Аветисов С.Э. К итогам дискуссии о необходимости выделения преддесцеметового слоя в структуре роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(2):117–119. <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139021117>

Adding to the results of the discussion on the need to separately designate the pre-Descemet's layer in the corneal structure

© S.E. AVETISOV^{1, 2}

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

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

ABSTRACT

The article summarizes the outcomes of the discussion concerning the need to designate the pre-Descemet's layer (PDL) in the cornea as a separate anatomical structure. Considering the differences in opinions on this highly debated topic, various studies suggested a compromised, purely terminological solution — to limitedly separate the PDL as a deep stromal layer of the cornea.

Keywords: cornea, pre-Descemet's layer, stroma, Descemet's membrane.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

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

Corresponding author: Avetisov S.E. — e-mail: info@eyeacademy.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Avetisov S.E. Adding to the results of the discussion on the need to separately designate the pre-Descemet's layer in the corneal structure. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2023;139(2):117–119. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2023139021117>

Научное развитие медицинских специальностей и формирование новых подходов в реализации лечебных мероприятий не исключают необходимость обсуждения и внесения определенных поправок в исторически устоявшиеся представления о морфофункциональных особенностях различных органов и тканей. Основное направление настоящей дискуссии касалось обсуждения вопроса, связанного

с уточнением анатомического строения роговицы, и в частности высказанного в 2013 г. предложения зарубежного исследователя H.S. Dua о необходимости расширения привычных представлений о «пятислойной» анатомии роговицы за счет добавления (выделения?) так называемого преддесцеметового слоя (ПДС; англ. pre-Descemet's layer). Обсуждение целесообразности подобных изменений продолжается

до сих пор, и, как достаточно точно отмечено в одной из публикуемых в рамках настоящей дискуссии статей, «складывается впечатление, что в этом споре, кроме научных доводов, присутствует много «личного», так как часть публичной дискуссии сводится к вопросам «кто первым открыл» и «чьим именем назвать».

Общее принципиальное положение, которое следует учитывать при обсуждении поставленного в настоящей дискуссии вопроса, на наш взгляд, можно сформулировать следующим образом: «Существуют ли реальные предпосылки для внесения изменений в привычную «пятислойную» анатомическую характеристику роговицы с позиций структурной и функциональной направленности роговицы в целом и каждого из пяти слоев в отдельности?». Следует отметить, что общепринятая анатомическая характеристика роговицы в целом отвечает общим клиническим потребностям как с позиций возможности обозначения локализации патологического процесса, так и в аспекте функциональных расстройств каждого из пяти слоев. Тем не менее правомерность обсуждения вопросов, связанных с уточнением анатомических особенностей роговицы, не вызывает сомнений не только в контексте данной дискуссии, но и, например, в плане обсуждаемого в последние годы выделения базальной мембраны эпителия и слезной пленки в качестве дополнительных слоев роговицы.

Несмотря на вполне объяснимую полярность мнений участников настоящей дискуссии, общепризнанным следует считать следующий факт: отправной точкой необходимости структурного выделения ПДС стали не классические морфологические исследования, а результаты клинического и экспериментального применения так называемой селективной кератопластики, в частности технологии выделения десцеметовой мембраны с помощью пневмодиссекции с формированием «большого пузыря». Ниже в обобщенном виде представлены результаты настоящей дискуссии.

По мнению О.Г. Оганесяна и соавторов, необходимо признать наличие ПДС и включить его в нормальную микроанатомию (гистологию) роговицы. Свою позицию авторы объясняют, с одной стороны, структурными особенностями преддесцеметовых участков стромы роговицы, а с другой — опять же результатами основных методик селективной трансплантации роговицы, заключая: «...по нашему мнению, *de facto* ПДС является (и обоснованно) признанным слоем хирургической микроанатомии роговицы».

Принимая во внимание достаточно логичные доводы в пользу определенной «автономности» структурных особенностей преддесцеметовых участков стромы в процессе пневмодиссекции роговицы, следует отметить определенную разноречивость имеющихся на сегодняшний день данных

о существенных различиях в структуре этих участков и остальной стромы роговицы по данным морфологических и иммуногистохимических исследований, а также интенсивности окрашивания на протеогликаны. Выявленные морфометрические различия выделяемого ПДС и остальной стромы, например незначительное уменьшение средней толщины фибрилл в прилежащих к десцеметовой мембране слоях стромы, возможно, обусловлены структурными особенностями «пограничной» зоны последней.

По мнению других участников дискуссии (И.А. Рикс и соавторов; С.Э. Аветисов и соавторов), вопрос о необходимости и целесообразности выделения ПДС в качестве отдельного слоя роговицы в настоящее время остается открытым. При этом отмечается значимость факта наличия или отсутствия ПДС в процессе селективной кератопластики при выделении десцеметовой мембраны, т.е. с позиций прикладного направления классической анатомии — хирургической анатомии, которая «выделяет и описывает анатомический объект с позиций особенностей и результатов того или иного хирургического вмешательства». В качестве примера «мирного сосуществования» анатомии и хирургической анатомии можно привести наличие в системе высшего медицинского образования использующих различные терминологические подходы, но при этом абсолютно не противоречащих друг другу, а взаимодополняющих и последовательных курсов — «Нормальной анатомии» и «Топографической анатомии и оперативной хирургии».

Вызывает вопросы и гипотетическая функциональная изолированность ПДС. По мнению И.А. Рикс и соавторов, «функционально данные слои, скорее всего, обеспечивают роль шины (каркаса), что важно только при пневмодиссекции...», т.е. технологического этапа различных методик селективной кератопластики. Это предположение согласуется с результатами ранее проведенных биомеханических исследований, в обобщенном плане представленных в фундаментальном издании «Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения» Е.Н. Иомдиной и соавторов (М.: Реал Тайм; 2015. С. 11). Выявлено, что механическая прочность роговицы в основном определяется свойствами ее стромы, а вклад других структур не существен. Вполне естественно, что наличие элементов стромы на десцеметовой мембране может служить объяснением отмеченного в клинической практике повышения «устойчивости» последней к хирургическим манипуляциям.

Не совсем понятно, каким образом изменения прилежащих к десцеметовой мембране слоев стромы могут влиять на функциональное состояние роговицы вне процесса хирургического вмешательства. С этих позиций более оправданным следует считать предположение О.Г. Оганесяна и соавторов о выделении

базальной мембраны эпителия в качестве отдельной анатомо-морфологической единицы с учетом известного факта влияния этой структуры на состояние переднего эпителия роговицы.

В заключение хочется отметить обстоятельность рассуждений и заключений авторитетных специалистов — участников настоящей дискуссии.

Признать наличие ПДС или оставаться сторонником классических представлений об анатомии ро-

говицы — право каждого читателя. С учетом определенных разногласий в оценке автономности ПДС, на сегодняшний день возможно предлагаемое в различных исследованиях компромиссное и пока только терминологическое решение данного, все еще остающегося дискуссионным, вопроса, заключающегося в выделении ПДС ограниченно — только в качестве глубокого слоя стромы роговицы.

Поступила 01.08.2022

Received 01.08.2022

Принята к печати 01.08.2022

Accepted 01.08.2022

Памяти Тамары Павловны Кашченко

In memory of Tamara Pavlovna Kashchenko

21 января 2023 г. ушла из жизни доктор медицинских наук, профессор Тамара Павловна Кашченко. Российская офтальмология, которой Тамара Павловна посвятила всю свою жизнь, потеряла блестящего ученого, учителя и Врача с большой буквы.

Свою научную деятельность Тамара Павловна Кашченко связала с одной из важнейших проблем детской офтальмологии — содружественным косоглазием. В 1966 г. она защитила кандидатскую диссертацию на тему: «Нарушения и методы восстановления фузионной способности зрительного анализатора при содружественном косоглазии». Глубокое знание проблемы и аналитический склад ума позволяли Тамаре Павловне находить новые подходы к диагностике и лечению детей с расстройствами бинокулярного зрения, а свойственная ей неиссякаемая энергия давала возможность воплотить оригинальные разработки в конкретные методы лечения.

С участием Т.П. Кашченко модифицированы известные модели приборов и разработаны новые: монобиноскоп, призменный офтальмокомпенсатор, устройство бинокулярного зрения «Мираж», прибор «Форбис», современные компьютерные программы лечения косоглазия, амблиопии, нистагма, развития функций бинокулярного зрения — «Капбис», Еуе и др.

На счету у Тамары Павловны более 70 авторских свидетельств и патентов. Совместно с профессором Э.С. Аветисовым она усовершенствовала методы ортоптического лечения и разработала новый диплоптический способ лечения косоглазия.

В 1980 г. Тамара Павловна Кашченко защитила докторскую диссертацию на тему «Бинокулярная зрительная система при содружественном косоглазии». Под ее руководством выполнено 20 кандидатских и докторских диссертаций, опубликовано более 200 статей.

В 1991 г. Т.П. Кашченко присвоено звание профессора. С 2001 по 2009 г. она была руководителем отдела патологии рефракции, бинокулярного зрения и офтальмоэргономики МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, с 2009 по 2021 г. — главным научным сотрудником отдела микрохирургии и функцио-



нальной реабилитации глаза у детей ФГБУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, где консультировала пациентов со сложной патологией бинокулярного зрения, вела активную научную деятельность, руководила аспирантами, участвовала в конференциях и занималась педагогической деятельностью, являлась членом диссертационного совета. Тамара Павловна на протяжении многих лет являлась членом редакционной коллегии журнала «Вестник офтальмологии».

Тамара Павловна Кашченко стояла у истоков российской школы страбологии, основанной профессором Э.С. Аветисовым; ее научные разработки являются руководством в работе практических врачей. Десятки ее учеников работают в разных регионах нашей страны, в бывших республиках Советского Союза и за рубежом.

За многолетнюю плодотворную работу профессор Тамара Павловна Кашченко была награждена медалями «За доблестный труд» и «За долголетний доблестный труд», в 2005 г. ей присвоили почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Выражаем искренние соболезнования родным и близким Тамары Павловны, ее друзьям и коллегам. Светлая память о прекрасном человеке надолго останется в наших сердцах!

Редколлегия журнала «Вестник офтальмологии»

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ



- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. №: Р N002902/01

АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ
интерферон альфа-2b + лоратадин

- Иммуномодулятор + блокатор H1-гистаминовых рецепторов
- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита



Рег. №: Р N002902/01

АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ
интерферон альфа-2b + бетаметазон

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения

Рег. №: Р N002902/01

ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
гипромеллоза

- Лечение синдрома сухого глаза
- Устранение раздражения и усталости глаз
- Снятие напряжения глаз, вызванного работой за компьютером и вождением автомобиля

Рег. №: Р N002902/01

ДЕКСАМЕТАЗОН ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
дексаметазона натрия фосфат

- Лечение аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита
- Лечение острых и хронических воспалительных заболеваний глаз
- Профилактика воспалений после оперативных вмешательств

Рег. №: Р N002902/01

ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ
диклофенак натрия

- Лечение неинфекционных конъюнктивитов
- Лечение и профилактика воспаления при травмах, а также после операций на глазном яблоке
- Входящая в состав гипромеллоза оказывает смягчающее действие на эпителий, снижает местнораздражающий эффект диклофенака

Рег. №: Р N002902/01

отпуск без рецепта

отпуск без рецепта

отпуск по рецепту

отпуск без рецепта

отпуск по рецепту

отпуск по рецепту



БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firmm.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ



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.

БИМАНОКС®
Бримонидин

Противоглаукомное средство - инновационный адrenomimetический препарат

капли глазные, 5 мл 0,2%

Бримонидин

ЛП-007131 от 28.06.2021 г.

ДОРЗОКУЛИН®
Дорзоламид

Противоглаукомное средство - карбоксиангидрид амидов

капли глазные, 5 мл 20 мг/мл

Дорзоламид

ЛП-008552 от 12.09.2022 г.

ДОРЗОТИМОЛ®
Дорзоламид + Тимолол

Противоглаукомный препарат комбинированный (карбоксиангидрид амидов + кардиоваскуляр)

капли глазные, 5 мл 20 мг/мл + 5 мг/мл

Дорзоламид
Тимолол

ЛП-006428 от 27.08.2020 г.

МОКСИОФТАН®
Моксифлоксацин

Антибактериальное средство группы фторхинолонов II поколения

капли глазные, 5 мл 0,5%

Моксифлоксацин

РЗН 2015/3398 от 22.02.2018 г.

ОПТИНОЛ®

350 KAPCUL

ГЛУБОКОЕ УВЛАЖНЕНИЕ

гидролизат гиалуроновой кислоты 0,4%

РЗН 2015/3398 от 22.02.2018 г.

ОПТИНОЛ®

350 KAPCUL

ЭКСПРЕСС УВЛАЖНЕНИЕ

гидролизат гиалуроновой кислоты 0,21%

РЗН 2019/8704 от 29.07.2019 г.

ОПТИНОЛ®

350 KAPCUL

МЯГКОЕ ВОССТАНАВЛИВАЮЩЕЕ

декспантенол 0,15%

РЗН 2019/8704 от 29.07.2019 г.

ОПТИНОЛ®

450 KAPCUL

УСТРАНЕНИЕ ПЕЛЛЮСИАРИИ И ПОСЛЕДСТВИЙ

тетризалин

Гидролизат гиалуроновой кислоты 0,4% 0,21% 0,15%

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