



ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Том 137 • №5 • 2021
Издается с 1884 г.

ЧАСТЬ 1

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

АНТИАНГИОГЕННАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ I И II ПОДТИПАХ МАКУЛЯРНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ
ПРИ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

АБЕРРАЦИИ ОПТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГЛАЗА ПРИ МИОПИИ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ

ИЗУЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО ЗНАЧЕНИЯ ПОЛИМОРФНЫХ ЛОКУСОВ ГЕНА *LOXL1*,
АССОЦИИРОВАННЫХ С ГЛАУКОМОЙ ПО ДАННЫМ ПОЛНОГЕНОМНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ (АНАЛИЗ *IN SILICO*)

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПИРФЕНИДОНА В ПРЕДОТВРАЩЕНИИ
РУБЦОВОГО ЗАРАЩЕНИЯ ИСКУССТВЕННОГО СОУСТЬЯ ПОСЛЕ ДАКРИОЦИСТОРИНОСТОМИИ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ДО И ПОСЛЕ ИНТРАСТРОМАЛЬНОЙ КЕРАТОПЛАСТИКИ ПРИ КЕРАТОКОНУСЕ

ТАРЗОРАФИЯ В СИСТЕМЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПАЦИЕНТОВ С ЭНДОКРИННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ

ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ТОЛЩИНЫ РОГОВИЦЫ И ВНУТРИГЛАЗНОГО ДАВЛЕНИЯ
ПРИ ВРОЖДЕННОЙ ИНФАНТИЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

ИССЛЕДОВАНИЕ РЕТИНОПРОТЕКТОРНЫХ ЭФФЕКТОВ РЕТИНАЛАМИНА
В ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ФОТОХИМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ СЕТЧАТКИ КРОЛИКА

ЗНАЧЕНИЕ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ С ФУНКЦИЕЙ АНГИОГРАФИИ
В ДИАГНОСТИКЕ МИОПИЧЕСКОЙ ХОРИОИДАЛЬНОЙ НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИИ

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕХНОЛОГИИ ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ
ПРИ ОСЛОЖНЕННОЙ КАТАРАКТЕ С ПОДВЫВИХОМ ХРУСТАЛИКА

ВОЗДЕЙСТВИЕ АНТИСЕПТИКОВ НА ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ КЛЕТКИ РОГОВИЦЫ
И КОНЬЮНКТИВЫ ЧЕЛОВЕКА *IN VITRO*

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИГАНД-РЕЦЕПТОРНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ И БИОРАСПРЕДЕЛЕНИЯ
ПРИ РАЗЛИЧНЫХ РЕЖИМАХ ВВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА,
СОДЕРЖАЩЕГО ПОЛИПЕПТИДЫ СЕТЧАТКИ ГЛАЗ СКОТА

ПОЛИПЕПТИДНАЯ
СИСТЕМА-
СПАСАЕТ СЕТЧАТКУ
НА МОЛЕКУЛЯРНОМ УРОВНЕ.

РЕТИНАЛАМИН

РЕТИНАЛАМИН

Лиофилизат для
раствора для внутр.
и парабульбарно

Имеет уникальный состав -
систему тканеспецифичных
полипептидных фракций^{1,2}

- Доказанно проникает
в ткани глаза³
- Эффективно взаимодействует
с рецепторами сетчатки
на молекулярном уровне⁴
- Влияет на ключевые механизмы
дегенерации и функциональных
нарушений при любой
патологии сетчатки⁵

geroPHarm.ru

20 ЛЕТ
ГЕРОФАРМ

ОТПУСКАЕТСЯ ПО РЕЦЕПТУ ВРАЧА. ИМЕЮТСЯ ПРОТИВПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

СЕНТЯБРЬ—ОКТАБРЬ
Часть I

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

(Russian Annals of Ophthalmology)

5'2021

Том 137

Двухмесячный
научно-практический
журнал

Издаётся с 1884 г.

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

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

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

Издательство «Медиа Сфера»:

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

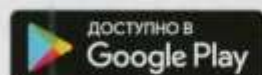
Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»

Адрес редакции:

119021 Москва, ул. Рассолимо,
д. 11/АБ, ФГБНУ НИИ ГБ
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, В.В. Карасева



Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПМ005

Подписано в печать 25.10.21.
Формат 60×90 1/8. Тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 21. Заказ 21-1678.
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

М.М. БИКБОВ, д.м.н., проф. (Уфа)
Э.В. БОЙКО, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
А.Ф. БРОВКИНА, акад. РАН, проф. (Москва)
М.В. БУДЗИНСКАЯ, д.м.н. (Москва)
М.Р. ГУСЕВА, д.м.н., проф. (Москва)
Е.А. ЕГОРОВ, д.м.н., проф. (Москва)
В.П. ЕРИЧЕВ, д.м.н., проф. (Москва)
Т.П. КАШЕНКО, 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)

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)
М.А. МЕДВЕДЕВ, д.м.н., проф. (Бишкек, Кыргызстан)
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)
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. Направив статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Уважаемые авторы!

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

SEPTEMBER—OCTOBER
Part I

Russian Annals of Ophthalmology

5'2021

Vol. 137

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.oftalmologii@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

Responsible 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)

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, professor, acad. of RAS (Moscow)
M.A. MEDVEDEV, MD, PhD, professor (Bishkek, Kyrgyzstan)
SH. MELAMED, MD, PhD, professor acad. of RAS (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)
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

Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Андреева И.В., Плахова А.А., Афанасьева М.А. Антиангиогенная терапия при I и II подтипах макулярной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации	7
Нероев В.В., Тарутта Е.П., Ханджян А.Т., Арутюнян С.Г., Маркосян Г.А., Ходжабекян Н.В. Аберрации оптической системы глаза при миопии различной степени	14
Елисеєва Н.В., Пономаренко И.В., Чурносоев М.И. Изучение функционального значения полиморфных локусов гена LOXL1, ассоциированных с глаукомой по данным полногеномных исследований (анализ <i>in silico</i>)	22
Атькова Е.Л., Федоров А.А., Астраханцев А.Ф., Рейн Д.А., Краховецкий Н.Н. Экспериментальное обоснование эффективности пирфенидона в предотвращении рубцового зарращения искусственного соустья после дакриосисториномии	31
Шелудченко В.М., Осипян Г.А., Арестова О.Н., Джалили Р.А., Храйстин Х. Сравнительная оценка качества жизни до и после интрастромальной кератопластики при кератоконусе	40
Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Фетцер Е.И. Тарзорфия в системе реабилитации пациентов с эндокринной офтальмопатией	47
Хамроева Ю.А., Хамраева Л.С., Бобоха Л.Ю. Показатели центральной толщины роговицы и внутриглазного давления при врожденной инфантильной глаукоме	52
Суєтов А.А., Алекперов С.И., Одинокая М.А., Костина А.А. Исследование ретинопротекторных эффектов ретинамина в экспериментальной модели фотохимического повреждения сетчатки кролика	57
Жукова С.И. Значение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в диагностике миопической хориоидальной неоваскуляризации	68
Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Оптимизация технологии факэмульсификации при осложненной катаракте с подвывихом хрусталика	78
Александр-Синклер Э.И., Околов И.Н., Переплетчикова Д.А., Гречаная Ю.С., Журенков К.Э., Блинова М.И. Воздействие антисептиков на эпителиальные клетки роговицы и конъюнктивы человека <i>in vitro</i>	86
Верлов Н.А., Дорошенко А.Р., Гулина Л.С., Калатанова А.В., Трашков А.П., Бурдаков В.С. Исследование лиганд-рецепторного взаимодействия и биораспределения при различных режимах введения лекарственного средства, содержащего полипептиды сетчатки глаз скота	94

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Смирнова Т.В., Краснолуцкая Е.И., Будзинская М.В., Харлап С.И., Дуржинская М.Х., Бондаренко Т.В. Ишемические изменения глаза при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией (клиническое наблюдение)	102
Ронзина И.А., Шеремет Н.Л., Жоржоладзе Н.В. Асимметричная форма пигментной ретинопатии (клиническое наблюдение)	114
Петраевский А.В., Тришкин К.С., Гидоян И.А., Ломакина В.Э., Адельшина Н.А. Идиопатическая внутричерепная гипертензия (клиническое наблюдение)	122

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Разумова И.Ю., Годзенко А.А. Болезнь Бехчета и увеит	130
Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Шелудченко В.М. Глазные проявления первичной тромботической микроангиопатии	138
Борискина Л.Н. Значение типа хориоидальной неоваскуляризации в прогнозе эффективности антиангиогенной терапии	146

Зайцева О.В., Нероева Н.В., Охотимская Т.Д., Бобыкин Е.В. Анти-VEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: причины недостаточной эффективности	152
---	-----

— ■

ОРГАНИЗАЦИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

Абдыева Я.Дж. Распространенность возрастной макулярной дегенерации сетчатки среди сельского и городского населения Западного региона Азербайджана	160
---	-----

ИСТОРИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Еричев В.П. Профессор Эдуард Сергеевич Аветисов (к 100-летию со дня рождения)	165
--	-----

ORIGINAL ARTICLES

<i>Budzinskaya M.V., Shelankova A.V., Andreeva A.A., Plyukhova A.A., Afanasieva M.A.</i> Antiangiogenic therapy for types I and II macular neovascularization in age-related macular degeneration	7
<i>Neroev V.V., Tarutta E.P., Khanjian A.T., Harutyunyan S.G., Markosian G.A., Khodzhbekyan N.V.</i> Optical aberrations of the eyes with various degrees of myopia	14
<i>Eliseeva N.V., Ponomarenko I.V., Churnosov M.I.</i> Study of the functional significance of polymorphic loci of the <i>LOXL1</i> gene associated with glaucoma according to genome-wide studies (in silico analysis)	22
<i>Atkova E.L., Fedorov A.A., Astrakhantsev A.F., Rein D.A., Krakhovetskiy N.N.</i> Experimental investigation of the efficacy of pirfenidone in prevention of ostium cicatricial closure after dacryocystorhinostomy	31
<i>Sheludchenko V.M., Osipyan G.A., Arestova O.N., Dzhilili R.A., Khraystin Kh.</i> Comparative assessment of the quality of life of keratoconus patients before and after intrastromal keratoplasty	40
<i>Grusha Y.O., Ismailova D.S., Fettser E.I.</i> Tarsorrhaphy in rehabilitation of patients with thyroid eye disease	47
<i>Khamroeva Yu.A., Khamraeva L.S., Bobokha L.Yu.</i> Central corneal thickness and intraocular pressure in children with congenital glaucoma	52
<i>Suetov A.A., Alekperov S.I., Odinkaya M.A., Kostina A.A.</i> Retinoprotective effects of Retinalamin studied in an experimental model of photochemical damage to rabbit retinas	57
<i>Zhukova S.I.</i> Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of myopic choroidal neovascularization	68
<i>Pirogova E.S., Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I.</i> Optimization of phacoemulsification in complicated cataract with lens subluxation	78
<i>Alexander-Sinclair E.I., Okolov I.N., Pereplechikova D.A., Grechanaya Yu.S., Zhurenkov K.E., Blinova M.I.</i> The <i>in vitro</i> effect of antiseptics on epithelial cells of human cornea and conjunctiva	86
<i>Verlov N.A., Dorotenko A.R., Gulina L.S., Kalatanova A.V., Trashkov A.P., Burdakov V.S.</i> Investigation of ligand-receptor interaction and biodistribution of a drug containing cattle retinal polypeptides in various administration routes	94

GUIDELINES FOR PRACTITIONER

<i>Sheludchenko V.M., Kozlovskaya N.L., Smirnova T.V., Krasnolutskaia E.I., Budzinskaya M.V., Kharlap S.I., Duzhinskaya M.H., Bondarenko T.V.</i> Ocular ischemic changes in thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension (case study)	102
<i>Ronzina I.A., Sheremet N.L., Zhorzholadze N.V.</i> Asymmetric form of pigmentary retinopathy (case study)	114
<i>Petravetsky A.V., Trishkin K.S., Gndoyan I.A., Lomakina V.E., Adelshina N.A.</i> Idiopathic intracranial hypertension (case study)	122

LITERATURE REVIEWS

<i>Razumova I.Yu., Godzenko A.A.</i> Behçet's disease and uveitis	130
<i>Smirnova T.V., Kozlovskaya N.L., Sheludchenko V.M.</i> Ocular manifestations of primary thrombotic microangiopathy	138
<i>Boriskina L.N.</i> The significance of choroidal neovascularization type in predicting the effectiveness of antiangiogenic therapy	146
<i>Zaytseva O.V., Neroeva N.V., Okhotsimskaya T.D., Bobykin E.V.</i> Anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration: causes of incomplete response	152

ORGANIZATION OF OPHTHALMIC CARE

Abdyeva Y.J.

Prevalence of age-related macular degeneration of retina among rural and urban population of the western region of Azerbaijan 160

HISTORY OF OPHTHALMOLOGY

Erichiev V.P.

Professor Eduard Sergeevich Avetisov (to the 100th anniversary of his birth) 165

Антиангиогенная терапия при I и II подтипах макулярной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации

© М.В. БУДЗИНСКАЯ, А.В. ШЕЛАНКОВА, И.В. АНДРЕЕВА, А.А. ПЛЮХОВА, М.А. АФАНАСЬЕВА

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации (ВМД) характеризуется ростом новообразованных сосудов, накоплением жидкости и, в большинстве случаев, наличием отслойки ретинального пигментного эпителия (РПЭ). В зависимости от расположения макулярной неоваскуляризации (МНВ) по отношению к РПЭ можно выделить мембраны I типа, расположенные под РПЭ, а также мембраны II типа, прорастающие РПЭ и расположенные как под ним, так и в нейросенсорной части сетчатки.

Цель исследования. Проведение ретроспективного анализа применения анти-VEGF-терапии у пациентов с I и II типами МНВ при ВМД.

Материал и методы. Под наблюдением в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» находилось 89 человек (89 глаз) с активной МНВ на фоне ВМД. Срок наблюдения — 3 года. Всем пациентам в рамках лечения основного заболевания проводили стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в состоянии медикаментозного мидриаза, а также оптическую когерентную томографию.

Результаты. Было показано, что при проведении анти-VEGF-терапии отмечалась стабилизация максимальной скорректированной остроты зрения как при I, так и при II типе МНВ. При сравнении интравитреальной (ИРЖ) и субретинальной (СРЖ) жидкости отмечено, что изначально отслойка нейроретинального эпителия (ОНЭ) встречается чаще (приблизительно в 90% глаз), чем ИРЖ (30–40%). На фоне проводимой терапии СРЖ резорбируется лучше, и к третьему году наблюдения ОНЭ визуализируется у 60% пациентов, в то время как ИРЖ остается и отмечается в 40% случаев.

Заключение. Антиангиогенная терапия показала хорошую функциональную и морфологическую эффективность как при I, так и при II типе МНВ.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, хориоидальная неоваскуляризация, макулярная неоваскуляризация, отслойка ретинального пигментного эпителия, субретинальная жидкость, интравитреальная жидкость.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Будзинская М.В. — e-mail: m_budzinskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>
Шеланкова А.В. — e-mail: shelankova_aleks@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1507-5094>
Андреева И.В. — e-mail: ira.gur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4907-0902>
Плюхова А.А. — e-mail: anna.plyukhova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>
Афанасьева М.А. — e-mail: masha_65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2854-4654>
Автор, ответственный за переписку: Шеланкова А.В. — e-mail: shelankova_aleks@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Андреева И.В., Плюхова А.А., Афанасьева М.А. Антиангиогенная терапия при I и II подтипах макулярной неоваскуляризации при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):7–13.
<https://doi.org/10.17116/oftalma20211370517>

Antiangiogenic therapy for types I and II macular neovascularization in age-related macular degeneration

© M.V. BUDZINSKAYA, A.V. SHELANKOVA, A.A. ANDREEVA, A.A. PLYUKHOVA, M.A. AFANASYEVA

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The neovascular form of age-related macular degeneration (AMD) is characterized by growth of newly formed vessels, accumulation of fluid and, in most cases, presence of retinal pigment epithelium detachment. Depending on its localization in relation to retinal pigment epithelium (RPE), macular neovascularization (MNV) can be considered type 1 when it is located under the RPE, and type 2 when it is invading the RPE and the neurosensory part of the retina.

Purpose — to conduct a retrospective analysis of the use of anti-VEGF therapy in AMD patients with types I and II of MNV.

Material and methods. The study enrolled 89 AMD patients (89 eyes) with active MNV who have been under observation for 3 years. In the course of treatment all patients underwent standard ophthalmological examination that included visometry, biomicroscopy and ophthalmoscopy with mydriasis, as well as optical coherence tomography.

Results. Anti-VEGF therapy was found to stabilize best corrected visual acuity (BCVA) in both types of MNV (I and II). Comparison of the intraretinal and subretinal fluids (IRF and SRF) revealed that initially neuroepithelium detachment is more frequent (approximately in 90% of eyes) than IRF (30–40%). Antiangiogenic therapy is associated with better resorption of SRF, by the third

year of the follow-up the neuroepithelium detachment is visualized in 60% of patients, while IRF remains and is observed in 40% of cases.

Conclusion. Antiangiogenic therapy has shown good functional and morphological effectiveness in both first and second types of MNV.

Keywords: age-related macular degeneration, choroidal neovascularization, retinal pigment epithelium detachment, subretinal fluid, intraretinal fluid.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Budzinskaya M.V. — e-mail: m_budzinskaya@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-5507-8775>

Shelankova A.V. — e-mail: shelankova_aleks@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1507-5094>

Andreeva I.V. — e-mail: ira.gur@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4907-0902>

Plyukhova A.A. — e-mail: anna.plyukhova@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-7390-759X>

Afanasieva M.A. — e-mail: masha_65@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2854-4654>

Corresponding author: Shelankova A.V. — e-mail: shelankova_aleks@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Budzinskaya MV, Shelankova AV, Andreeva IV, Plyukhova AA, Afanasieva MA. Antiangiogenic therapy for types I and II macular neovascularization in age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):7–13. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20211370517>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — хроническое заболевание глаз, в основе которого лежит поражение ретинального пигментного эпителия (РПЭ), мембраны Бруха, хориокапилляров, приводящее к деструкции фоторецепторного слоя и необратимой потере центрального зрения. Неоваскулярная форма ВМД характеризуется ростом новообразованных сосудов, накоплением жидкости и, в большинстве случаев, наличием отслойки РПЭ. В зависимости от расположения макулярной неоваскуляризации (МНВ) по отношению к РПЭ можно выделить мембраны I типа, расположенные под РПЭ, и мембраны II типа, прорастающие из-под РПЭ и залегающие в области нейросенсорной части сетчатки [1].

В 2018 г. был опубликован метаанализ статей, посвященных оценке функциональных и морфологических результатов анти-VEGF-терапии при различных подтипах МНВ. Через 3 мес после начала лечения у пациентов с МНВ I, II и III (ретинальная ангиоматозная пролиферация) типа улучшение максимальной корригируемой остроты зрения (МКОЗ) составило $-0,09$; $-0,18$ и $-0,23$ (logMAR), а центральная толщина сетчатки (ЦТС) резорбировалась на $-104,83$; $-130,76$ и $-196,29$ мкм. Однако статистически значимая разница была обнаружена только между пациентами с МНВ I и III типа ($p < 0,0002$). В данном исследовании, которое представляет собой анализ работ разных исследователей [2], оценочный период не превышал 12 мес.

Цель работы — проведение ретроспективного анализа применения анти-VEGF-терапии у пациентов с МНВ I и II типа при ВМД.

Материал и методы

Под наблюдением в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» находилось 89 человек (средний возраст — $70,60 \pm 7,62$ года; 89 глаз) с активной МНВ на фоне

ВМД. В зависимости от расположения комплекса новообразованных сосудов выделяли две группы пациентов: МНВ I типа (комплекс залегал под РПЭ; $n=62$) и МНВ II типа (комплекс залегал над РПЭ; $n=27$). Число пациентов в группах сохранялось на протяжении первого года исследования. К окончанию третьего года исследования в первой группе осталось 50 больных, во второй — 21 пациент (18 человек отказались от участия в исследовании и не приходили на контрольные осмотры). Критериями исключения являлись сопутствующие состояния или офтальмологические заболевания в изучаемом глазу на моменте инициации исследования, которые, по мнению исследователей, могут повлиять на интерпретацию результатов лечения и остроту зрения (например, структурные изменения фовеолярной ямки; кровоизлияние в стекловидное тело; окклюзия сосудов сетчатки; отслойка сетчатки; МНВ, помимо ВМД; диабетическая ретинопатия, за исключением легкой непролиферативной; выраженные помутнения в хрусталике; неконтролируемое внутриглазное давление, а также различные инфекционные заболевания глаз). Срок наблюдения составил 3 года.

Всем пациентам в рамках лечения основного заболевания проводили стандартное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в состоянии медикаментозного мидриаза.

Остроту зрения определяли традиционным методом в стандартных условиях освещенности с помощью проектора оптометров SZP 350 фирмы Zeiss (Германия) и набора пробных линз для подбора очков. Визометрию проводили по общепринятой методике: монокулярно с максимальной коррекцией аметропии. В работу были включены данные пациентов с МКОЗ исследуемого глаза 0,1 или лучше при измерении с расстояния 4 м по таблице для исследования остроты зрения Снеллена.

Оптическую когерентную томографию (ОКТ) выполняли с помощью томографа SPECTRALIS (Heidelberg Engineering, Германия). Программа Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) позволяет рассчитать толщину сетчатки как расстояние между поверхностью сетчатки и местом сочленения внутреннего и внешнего сегментов фоторецепторов (эллипсоидная зона), находящихся непосредственно над РПЭ. Алгоритмы для расчета толщины сетчатки используют повторяющийся процесс, при котором различные методы применяются в заданной и логической последовательности, сначала для создания оценки визуальных ограничений, а затем для применения точных значений.

Изучались анатомо-топографическое соотношение слоев сетчатки и ее толщина в макулярной зоне. Состояние центральной зоны исследовалось в соответствии с протоколом сканирования «Macular thickness», включающим горизонтальное последовательное сканирование. Анализ данных выполнялся на основе протокола «Retinal thickness/volume tabular», который позволял оценить топографию слоев и толщину сетчатки. Для анализа толщины макулярной области в различных отделах мы использовали следующие параметры: средняя ЦТС (мкм), общий объем макулы (мм³). Помимо количественных характеристик изучались качественные показатели: наличие интравитреальной жидкости (ИРЖ), субретинальной жидкости (СРЖ) в виде отслойки нейроэпителия (ОНЭ), отслойки РПЭ, а также формирование разрывов РПЭ.

Активная субфовеолярная или юкстафовеолярная МНВ, связанная с ВМД, подтверждалась наличием ИРЖ или СРЖ, кровоизлияниями. Выраженным экстравазальным выходом флуоресцина по данным флуоресцентной ангиографии глазного дна (ФАГД) или наличием мелких капилляров и сосудистых аркад, по данным ОКТ с функцией ангиографии.

Всем пациентам интравитреально вводили препарат «Эйлеа» (афлиберцепт, регистрационный номер: ЛП-003544) в объеме 0,05 мл. Лечение проводили в двух режимах: «лечи и продлевай» (treat and extend) и «по потребности» (pro-re-nata). Оценивалось проведение антиангиогенной терапии в условиях реальной клинической практики.

Статистическая обработка полученных результатов. Математическая и статистическая обработка полученных в ходе исследований данных проводилась с использованием статистической программы SPSS 23.0. Статистический анализ результатов проводили с использованием непараметрических статистик (критерий Манна—Уитни, Колмогорова—Смирнова, критерий Уилкоксона, дисперсионный анализ Краскела—Уоллиса, ранговая корреляция по Спирмену). Для характеристики рядов данных рассчитывали медиану, среднее значение, стандартное отклонение, для оценки диапазона — минимальное и максимальное значения, нижний и верхний квартили. Разведочный анализ изучаемых признаков производился с использованием частотных таблиц для качественных и количественных признаков. Анализ статистической значимости различий признаков непараметрического распределения реализовывался с помощью критерия χ^2 Пирсона.

При работе с пациентами соблюдались этические принципы, заложенные в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki).

Результаты и обсуждение

Мы проанализировали функциональные и морфологические изменения в зависимости от типа МНВ в условиях реальной клинической практики. Деление на группы происходило перед первой инъекцией. Учитывая различия в поражении РПЭ (при I типе комплекс новообразованных сосудов находится под РПЭ, при II — прорастает под нейроэпителием), мы ожидали выраженной разницы по результатам, однако большинство параметров в группах были сопоставимы. Скорее всего, это можно связывать с тем, что уже после проведения фазы загрузки в 20 глазах из 27 глаз с МНВ II типа отмечались запустевание сети новообразованных сосудов, сжатие мембраны и переход ее в МНВ I типа.

При проведении анти-VEGF-терапии можно отметить стабилизацию МКОЗ при МНВ как I, так и II типа (табл. 1). Стабилизацию остроты зрения без выраженного увеличения данного показателя можно объяснить либо высокой остротой зрения, при которой дальнейшее ее повышение невозможно (при-

Таблица 1. Динамика МКОЗ на фоне анти-VEGF-терапии

Table 1. Changes in best corrected visual acuity over the course of anti-VEGF therapy

Период наблюдения	МНВ I типа		МНВ II типа		P
	МКОЗ, $M \pm SD$	число глаз	МКОЗ, $M \pm SD$	число глаз	
До лечения	0,51 $\pm$ 0,02	62	0,44 $\pm$ 0,05	27	0,12
1 год	0,60 $\pm$ 0,03	62	0,55 $\pm$ 0,05	27	0,52
2 год	0,56 $\pm$ 0,03	62	0,49 $\pm$ 0,05	26	0,31
3 год	0,51 $\pm$ 0,03	50	0,43 $\pm$ 0,06	21	0,17

Примечание. $M \pm SD$ — среднее $\pm$ стандартное отклонение.

знак «потолка»), либо исходным состоянием сетчатки (наличием неполной или полной атрофии наружных слоев сетчатки, субретинальным фиброзом с разрушением фоторецепторного слоя), при котором улучшение функционального состояния глаза невозможно и положительным действием анти-VEGF-терапии можно считать стабилизацию зрительных функций, а в некоторых случаях даже замедление темпов снижения (при массивных геморрагиях и субретинальном гиперрефлективном материале). К сожалению, в нашем случае из-за позднего обращения пациентов мы сталкивались в основном со второй причиной отсутствия повышения МКОЗ.

Загрузочные инъекции были выполнены при МНВ I типа у 45 человек (из 62), при МНВ II типа — у 20 (из 27). Отказом от выполнения третьей загрузочной инъекции чаще всего служили низкая острота зрения у пациента (по мнению пациента) и высокая острота зрения парного глаза.

В исследовании VIEW в группе 2Q8 в среднем было проведено 11 инъекций за первые два года (включая фиксированный и модифицированные режимы) [3]. В нашем исследовании пациенты, которым было выполнено ≥ 11 интравитреальных инъ-

екций, отличались более высокой остротой зрения до лечения ($0,6 \pm 0,02$), чем пациенты с меньшим количеством инъекций ($0,4 \pm 0,02$; $p=0,018$; табл. 2). Необходимо отметить, что выбывшие из исследования после второго года пациенты имели хорошую остроту зрения. При МНВ I типа у 7 из 12 человек острота зрения была 0,8 и выше, при МНВ II типа у четырех из шести пациентов она составляла 0,5 и более.

Следовательно, пациенты с более высокой остротой зрения отличались хорошей приверженностью терапии на протяжении двух лет, но потом некоторые из них прекращали терапию. Пациенты с низкой остротой зрения (особенно при потере способности к чтению) обладали низкой приверженностью терапии на протяжении двух лет, но посещали клинику по мере своих возможностей. Для выявления намерений или желания прекратить лечение пациентов необходимо опрашивать, что поможет выявить лиц из группы риска.

При оценке ИРЖ на втором году проведения терапии при I типе МНВ (рис. 1–4) отсутствие жидкости наблюдалось в большем количестве случаев, чем при II типе ($p=0,07$; рис. 5–8), уменьшение ЦТС в двух группах было значимым по сравнению с показателями до лечения и происходило симметрично (табл. 3, 4). Полученные результаты можно объяснить расположением неоваскуляризации непосредственно в нейросенсорной части сетчатки при МНВ II типа [4–7].

ОНЭ пропорционально резорбировалась в обеих группах, причем максимальная резорбция наблюдалась на первом году терапии. На втором и третьем году она наблюдалась приблизительно у 60% пациентов в двух группах (табл. 5).

Таблица 2. Ежегодное количество интравитреальных инъекций анти-VEGF-препарата в течение 3 лет, $M \pm SD$

Table 2. Annual numbers of intravitreal anti-VEGF injections over three years, $M \pm SD$

Количество интравитреальных инъекций в год	МНВ I типа	МНВ II типа
1	$4,93 \pm 0,23$	$4,44 \pm 0,29$
2	$3,41 \pm 0,3$	$3,38 \pm 0,5$
3	$3,24 \pm 0,3$	$3,14 \pm 0,46$

Примечание. Во всех случаях $p < 0,05$.

Таблица 3. Динамика ЦТС на фоне анти-VEGF-терапии

Table 3. Changes in central retinal thickness over the course of anti-VEGF therapy

Период наблюдения	МНВ I типа		МНВ II типа		p
	ЦТС, мкм, $M \pm SD$	число глаз	ЦТС, мкм, $M \pm SD$	число глаз	
До лечения	$464,67 \pm 26,94$	62	$439,29 \pm 34,58$	27	0,837
1 год	$352,67 \pm 14,84^*$	62	$367,76 \pm 20,26^*$	27	0,365
2 год	$358,69 \pm 19,32^*$	62	$353,43 \pm 16,49^*$	27	0,558
3 год	$353,31 \pm 14,85^*$	50	$320,91 \pm 13,42^*$	21	0,386

Примечание. * $p=0,000$ по отношению к значению ЦТС до лечения.

Таблица 4. Динамика наличия ИРЖ на фоне анти-VEGF-терапии

Table 4. Presence of intraretinal fluid over the course of anti-VEGF therapy

Год лечения	Наличие ИРЖ, n (%)		МНВ I типа, число глаз	Наличие ИРЖ, n (%)		МНВ II типа, число глаз
	да	нет		да	нет	
До	20 (32,3)	42 (67,7)	62	12 (44,4)	15 (55,6)	27
1 год	21 (33,9)	41 (66,1)	62	13 (48,1)	14 (51,9)	27
2 год	16 (26,2)	45 (73,8)	61	12 (46,2)	14 (53,8)	26
3 год	20 (40,0)	30 (60,0)	50	8 (38,0)	13 (62,0)	21

Примечание. Во всех случаях $p < 0,05$.

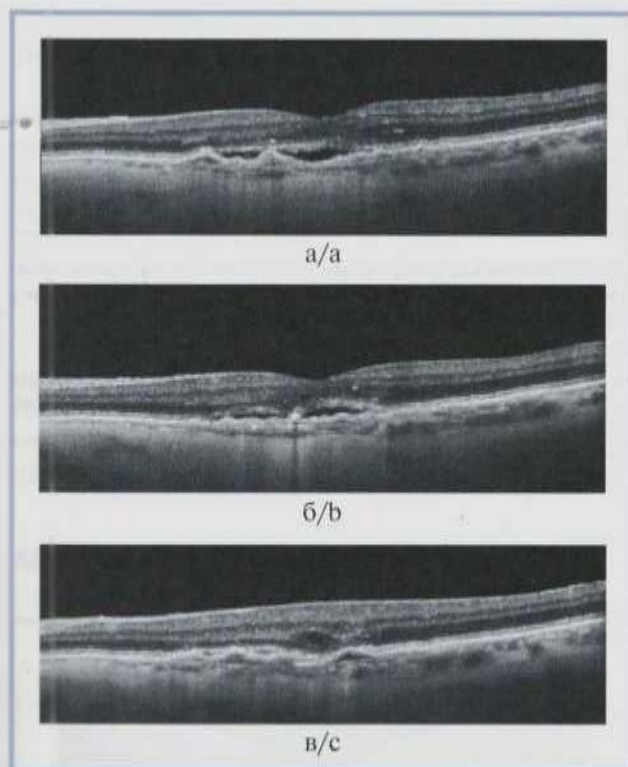


Рис. 1. Оптические когерентные томограммы различных срезов макулярной области сетчатки правого глаза пациентки С. (I тип МНВ) до лечения (а—в).

а — наличие СРЖ и ОРПЭ; б — СРЖ, ИРЖ и ОРПЭ; в — ИРЖ и ОРПЭ.

Fig. 1. Optical coherence tomography of the macular area of the right eye of patient S. (type 1 MNV) before treatment (a—c).

а — presence of SRF and RPE detachment; б — SRF, IRF, RPE detachment; в — IRF and RPE detachment.

При сопоставлении таких показателей, как наличие ИРЖ и СРЖ, можно заметить, что изначально ОНЭ встречается чаще — приблизительно в 90% глаз (для сравнения ИРЖ у 30—40% исследуемых). На фоне проводимой терапии СРЖ резорбируется лучше, и к третьему году наблюдения ОНЭ визуализируется у 60% пациентов, в то время как ИРЖ сохраняется и отмечается в 40% случаев.

До проведения лечения отслойка РПЭ встречалась в 96,8% случаев при МНВ I типа и в 100% случаев при МНВ II типа и сохранялась на протяжении всего периода наблюдения у всех пациентов. Разрывы РПЭ чаще встречались при МНВ II типа (2% против



Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки правого глаза пациентки С. (I тип МНВ) через год после интравитреального введения anti-VEGF-препарата.

Положительная динамика. Резорбция ИРЖ, резорбция отслойки РПЭ, друзы.

Fig. 2. Optical coherence tomography scan of the macular area of the right eye of patient S. (type 1 MNV), one year after intravitreal injection of the anti-VEGF agent.

Positive dynamics. Resorption of IRF, resorption of RPE detachment, drusen.



Рис. 3. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки правого глаза пациентки С. (I тип МНВ) через 2 года после интравитреального введения anti-VEGF-препарата.

Положительная динамика. Резорбция ИРЖ, резорбция отслойки РПЭ, друзы.

Fig. 3. Optical coherence tomography scan of the macular area of the right eye of patient S. (type 1 MNV), two years after intravitreal injection of the anti-VEGF agent.

Positive dynamics. Resorption of IRF, resorption of RPE detachment, drusen.

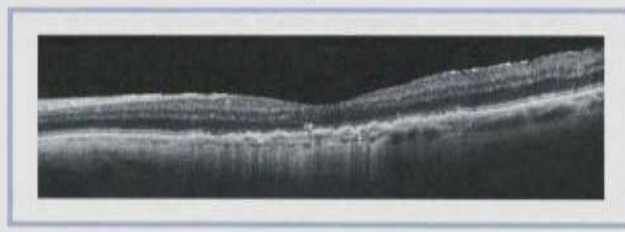


Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки правого глаза пациентки С. (I тип МНВ) через 3 года после интравитреального введения anti-VEGF-препарата.

Резорбция ИРЖ, резорбция отслойки РПЭ, друзы.

Fig. 4. Optical coherence tomography scan of the macular area of the right eye of patient S. (type 1 MNV), three years after intravitreal injection of the anti-VEGF agent.

Resorption of IRF, resorption of RPE detachment, drusen.

Таблица 5. Динамика наличия СРЖ (ОНЭ) на фоне anti-VEGF-терапии

Table 5. Presence of subretinal fluid (neuroepithelial detachment) over the course of anti-VEGF therapy

Год лечения	Наличие ОНЭ, n (%)		МНВ I типа, число глаз	Наличие ОНЭ, n (%)		МНВ II типа, число глаз
	да	нет		да	нет	
До	56 (90,3)	6 (9,7)	62	26 (96,3)	1 (3,7)	27
1 год	44 (71,0)	18 (29,0)	62	16 (59,3)	11 (40,7)	27
2 год	39 (62,9)	23 (37,1)	62	13 (50,0)	13 (50,0)	26
3 год	30 (60,0)	20 (40)	50	13 (61,9)	8 (38,1)	21

Примечание. Во всех случаях $p < 0,05$.



Рис. 5. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки правого глаза пациентки О. (II тип МНВ) до лечения.

ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ.

Fig. 5. Optical coherence tomography scan of the macular area of the right eye of patient O. (type 2 MNV), before treatment.

IRF, SRF, fluid under RPE.

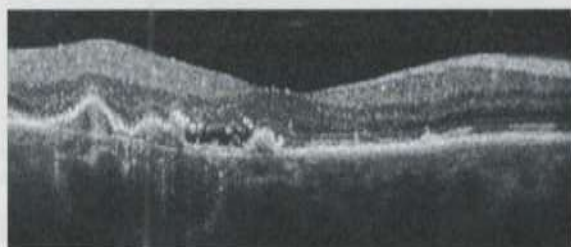


Рис. 7. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки правого глаза пациентки О. (II тип МНВ) через 2 года после интравитреального введения anti-VEGF-препарата.

ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ.

Fig. 7. Optical coherence tomography scan of the macular area of the right eye of patient O. (type 2 MNV), two years after intravitreal injection of the anti-VEGF agent.

IRF, SRF, fluid under RPE.



Рис. 6. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки правого глаза пациентки О. (II тип МНВ) через год после интравитреального введения anti-VEGF-препарата.

ИРЖ, СРЖ, жидкость под РПЭ.

Fig. 6. Optical coherence tomography scan of the macular area of the right eye of patient O. (type 2 MNV), one year after intravitreal injection of the anti-VEGF agent.

IRF, SRF, fluid under RPE.

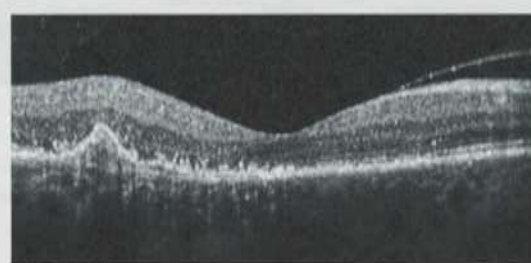


Рис. 8. Оптическая когерентная томограмма макулярной области сетчатки правого глаза пациентки О. (II тип МНВ) через 3 года после интравитреального введения anti-VEGF-препарата.

Резорбция ИРЖ; СРЖ присутствует.

Fig. 8. Optical coherence tomography scan of the macular area of the right eye of patient O. (type 2 MNV), three years after intravitreal injection of the anti-VEGF agent.

Resorption of IRF; SRF is still present.

Таблица 6. Динамика наличия отслойки РПЭ на фоне anti-VEGF-терапии

Table 6. Presence of retinal pigment epithelium detachment over the course of anti-VEGF therapy

Год лечения	Частота отслойки РПЭ, n (%)		МНВ I типа, число глаз	Частота отслойки РПЭ, n (%)		МНВ II типа, число глаз
	да	нет		да	нет	
До	60 (96,8)	2 (3,2)	62	27 (100)	—	27
1 год	60 (96,8)	2 (3,2)	62	25 (92,6)	2 (7,4)	27
2 год	60 (96,8)	2 (3,2)	62	25 (96,2)	1 (3,8)	26
3 год	51 (100)	—	51	21 (100)	—	21

Примечание. Во всех случаях $p < 0,05$.

Таблица 7. Наличие/отсутствие разрыва РПЭ на фоне anti-VEGF-терапии

Table 7. Presence/absence of retinal pigment epithelium rupture over the course of anti-VEGF therapy

Год лечения	Разрыв РПЭ, n (%)		МНВ I типа, число глаз	Разрыв РПЭ, n (%)		МНВ II типа, число глаз
	да	нет		да	нет	
До	1 (1,6)	61 (98,4)	62	—	27 (100)	27
1 год	2 (3,2)	60 (96,8)	62	1 (3,7)	26 (96,3)	27
2 год	2 (3,2)	60 (96,8)	62	2 (7,7)	24 (92,3)	26
3 год	1 (2,0)	50 (98,0)	51	2 (9,5)	19 (90,5)	21

9,5%), но из-за малой выборки данные значения были статистически незначимы.

Можно отметить, что антиангиогенная терапия показала хорошую функциональную и морфологическую эффективность при МНВ как I, так и II типа. Преобладание ИРЖ у пациентов с МНВ II типа оказывало влияние на морфологический результат, но не влияло на функциональный.

Заключение

Таким образом, интравитреальное введение препарата «Афлиберцепт» при МНВ как I, так и II типа при ВМД является эффективной лечебной процедурой и препятствует потере зрительных

функций у пациентов с ВМД. Необходимо проведение дальнейшей работы по выявлению факторов риска и несоблюдению непостоянства интравитреальных инъекций при ВМД и изучение корреляционных связей между МКОЗ и качественными показателями ОКТ.

Участие авторов:

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

Сбор и обработка материала: М.Б., А.Ш., М.А., А.П.

Написание текста: М.Б., А.Ш.

Редактирование: А.П., И.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina*. 2010;30(9):1333-1349. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181e7976b>
- Jianqing Li, Jiayi Xu, Yiyi Chen, Jiaju Zhang, Yihong Cao, Peirong Lu. Efficacy Comparison of Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Three Subtypes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2018;2018:1425707. Pub. online 2018 Oct 23. <https://doi.org/10.1155/2018/1425707>
- Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, et al. Aflibercept solution for intravitreal injection for neovascular age-related macular degeneration: 96-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.011>
- Dolz-Marco R, Phasukkijwatana N, Sarraf D, Freund KB. Regression of type 2 neovascularization into a type 1 pattern after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2017;2017;37(2):222-233. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001279>
- Шеремет Н.Д., Ронзина И.А., Жоржоладзе Н.В., Стрельников В.В. Взаимосвязь структурных и функциональных изменений сетчатки при болезни Штаргардта. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(3):42-48. <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132342-48>
- Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Васильева М.А., Тарасов М.С., Чубарь Н.В., Никулич И.Ф. Роль различных типов локализации ретикулярной «жидкости» как прогностических биомаркеров в выборе режима антиангиогенной терапии при возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6-2):227-234. <https://doi.org/10.17116/oftalma202013606227>
- Эфендиева М.Х., Будзинская М.В., Кадышев В.В., Зинченко Р.А., Савочкина О.А., Пупышева А.Д. Молекулярно-генетические аспекты возрастной макулярной дегенерации и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(3):121-127. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503121>

Поступила 09.02.2021

Received 09.02.2021

Принята к печати 29.04.2021

Accepted 29.04.2021

Аберрации оптической системы глаза при миопии различной степени

© В.В. НЕРОЕВ, Е.П. ТАРУТТА, А.Т. ХАНДЖЯН, С.Г. АРУТЮНЯН, Г.А. МАРКОСЯН, Н.В. ХОДЖАБЕКЯН

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнительный анализ аберраций волнового фронта и биометрических параметров глаза при миопии различной степени.

Материал и методы. Исследовали биометрические параметры: глубину передней камеры (ГПК), толщину хрусталика (ТХ), длину переднезадней оси (ПЗО), — а также роговичные и общие аберрации в 134 глазах со слабой, средней и высокой степенью миопии у 67 пациентов в возрасте 7–28 лет (средний возраст — $19,3 \pm 1,5$ года) с помощью анализатора оптической системы глаза Galilei G6 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария) и абберометра OPD-Scan III (Nidek, Япония). Сферическую аберрацию (СА) оценивали как сумму $Z4+Z8+Z12$.

Результаты. По мере усиления рефракции достоверно увеличивался общий уровень аберраций (RMS HOA): с $0,24 \pm 0,02$ мкм при слабой до $0,45 \pm 0,03$ мкм при высокой степени миопии, а при ПЗО $\geq 27,0$ мм — до $0,57 \pm 0,02$ мкм ($p=0,01$). Также увеличивались вертикальный тилт, вертикальная кома и вертикальный трейлоид. Общая СА была положительной, увеличивалась при средней степени миопии по сравнению со слабой (с $0,02 \pm 0,01$ до $0,06 \pm 0,02$ мкм; $p=0,02$), что совпадало с изменением внутренней оптики глаза: увеличением ГПК и уменьшением ТХ. В то же время роговичные аберрации при слабой и средней степени миопии не различались. При высокой степени миопии СА резко снижалась (с $0,06 \pm 0,02$ мкм при слабой до $0,015 \pm 0,02$ мкм при высокой), а при ПЗО $\geq 27,0$ мм она в среднем составила $0,005 \pm 0,01$ мкм и имела негативные значения в 40% глаз. Роговичная СА при ПЗО $\geq 27,0$ мм в среднем была негативной ($-0,002$ мкм). В этой группе преобладала врожденная миопия.

Заключение. Увеличение положительной СА при средней степени миопии по сравнению со слабой связано с изменением внутренней оптики глаза (ГПК, ТХ). При высокой осевой миопии резко увеличиваются аберрации высшего порядка, а СА снижается и переходит в негативные значения.

Ключевые слова: аберрации, сферическая аберрация, переднезадняя ось, миопия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Нероев В.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Тарутта Е.П. — <https://orcid.org/0000-0002-8864-4518>

Ханджян А.Т. — <https://orcid.org/0000-0002-5674-2869>

Арутюнян С.Г. — e-mail: arutyunyansg@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4711-3374>

Маркосян Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2841-6396>

Ходжабекян Н.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-7323>

Автор, ответственный за переписку: Арутюнян С.Г. — e-mail: arutyunyansg@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Нероев В.В., Тарутта Е.П., Ханджян А.Т., Арутюнян С.Г., Маркосян Г.А., Ходжабекян Н.В. Аберрации оптической системы глаза при миопии различной степени. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):14–21. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705114>

Optical aberrations of the eyes with various degrees of myopia

© V.V. NEROEV, E.P. TARUTTA, A.T. KHANJIAN, S.G. HARUTYUNYAN, G.A. MARKOSIAN, N.V. KHODZHABEKYAN

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

ABSTRACT

Purpose — to comparatively analyze the wavefront aberrations and biometric parameters of the eyes with various degrees of myopia.

Material and methods. The study included 134 eyes of 67 patients with mild, moderate and high myopia aged 7–28 (mean age 19.3 ± 1.5 years). The following biometric parameters were examined: anterior chamber depth (ACD), lens thickness (LT), axial length (AL), as well as corneal and total aberrations. The parameters were studied on the Galilei G6 system (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Switzerland) and the OPD-Scan III aberrometer (Nidek, Japan). Spherical aberration (SA) was estimated as the sum of $Z4+Z8+Z12$.

Results. As the refraction increased, the root mean square higher-order aberrations (RMS HOA) also increased significantly: from 0.24 ± 0.02 μm in mild myopia to 0.45 ± 0.03 μm in high myopia, and in eyes with AL of ≥ 27.0 mm — to 0.57 ± 0.02 μm ($p=0.01$). An increase in vertical tilt, vertical coma and vertical trefoil were also observed. Total SA was positive and increased in eyes with moderate myopia compared to those with low myopia (from 0.02 ± 0.01 μm to 0.06 ± 0.02 μm , $p=0.02$), which coincided with changes in the internal optics of the eye: an increase in ACD and a decrease in LT. At the same time, no differences in corneal aberrations were observed among patients with low and moderate myopia. A significant decrease of SA occurred in high myopia (from 0.06 μm in low myopia to 0.015 ± 0.02 μm in high myopia). The average value of SA was 0.005 ± 0.01 μm in eyes with AL

of ≥ 27.0 mm and appeared to be negative in 40% of cases. The average value of corneal SA was negative ($-0.002 \pm 0.01 \mu\text{m}$) in eyes with AL of ≥ 27.0 mm. This group had predominantly patients with congenital myopia.

Conclusion. An increase of total positive SA in patients with moderate myopia compared to those with low myopia is associated with changes in the internal optics of the eye (ACD, LT). Significant increase of higher-order aberrations and decrease of SA with the transition to negative values was observed in patients with high axial myopia.

Keywords: aberrations, spherical aberration, axial length, myopia.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Neroev V.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8480-0894>

Tarutta E.P. — <https://orcid.org/0000-0002-8864-4518>

Khanjian A.T. — <https://orcid.org/0000-0002-5674-2869>

Harutyunyan S.G. — e-mail: arutyunyang@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4711-3374>

Markosian G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2841-6396>

Khodzhabekyan N.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4998-7323>

Corresponding author: Harutyunyan S.G. — e-mail: arutyunyang@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Neroev VV, Tarutta EP, Khanjian AT, Harutyunyan SG, Markosian GA, Khodzhabekyan NV. Optical aberrations of the eyes with various degrees of myopia. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):14–21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705114>

Миопия сегодня является глобальной проблемой здравоохранения ввиду стремительно нарастающей распространенности и тяжелых осложнений, к которым приводит ее прогрессирование [1–3].

Экспериментальные исследования последних десятилетий убедительно доказали существование зрительно-зависимых механизмов, регулирующих рост глаза и формирование рефракции. Наведенные в эксперименте животным погрешности зрительного образа (например, центральный и периферический гиперметропический дефокус, «затуманивание» зрения) стимулируют аксиальное удлинение глаза и развитие миопии [4].

В последние годы в формировании оптических погрешностей, снижающих качество ретинального изображения и потенциально влияющих на рефрактогенез, большая роль отводится монохроматическим aberrациям. Целый ряд исследований позволил выявить связь aberrаций высшего порядка (higher-order aberrations, HOAs) с рефракцией, аккомодацией, возрастом, этнической принадлежностью обследуемых [5–9].

Показано, что среднеквадратичное отклонение суммарных aberrаций высшего порядка (RMS HOA), вертикальная кома, сферические aberrации (CA), тилт и горизонтальный трейлойд достоверно выше в глазах с миопией, чем с гиперметропией [10].

Более высокие уровни вертикального трейлойда ($Z -3, 3$) ($Z 3, -3$), первичной CA ($Z04$) ($Z40$), негативного косоугольного трейлойда ($Z 3,3$) ассоциировались с большей аксиальной длиной, но более медленным ее дальнейшим увеличением. Эти находки, по мнению авторов, подтверждают потенциальную роль HOAs, качества зрительного образа и зрительно-зависимого механизма в росте глаз у детей [11].

По другим данным, большие кома и трейлойд ассоциировались с меньшим прогрессированием миопии [12].

K. Philip и соавт. [13], напротив, не обнаружили связи HOAs с возникновением миопии у эметропов при продольном 5-летнем наблюдении за детьми (средний возраст — 12,6 года). Однако было отмечено, что у детей с развившейся миопией наблюдалось уменьшение положительной CA, в то время как у детей, оставшихся эметропами, наблюдалась противоположная тенденция.

Позже у детей более младшего возраста (в среднем — 9,2 года) в Японии Т. Hiraoka и соавт. [14] наблюдали значительную негативную связь между роговичными и общими HOAs и аксиальным ростом глаза. Они также обнаружили отрицательную связь между положительной CA и удлинением глаза. Однако эти продольные исследования не были выравнены по возрасту, рефракции, длине переднезадней оси (ПЗО), и поэтому взаимосвязь между HOAs и аксиальным ростом глаза у детей остается неясной [11].

Можно считать установленным, что при миопии наблюдается более высокий уровень как роговичных, так и внутренних aberrаций, и особенно положительной CA. По мере усиления миопии выявлено увеличение роговичной CA в сторону положительных значений, в то время как внутренняя CA изменялась в сторону отрицательных значений, что в итоге позволяло общей CA оставаться на постоянном уровне, не слишком высоком по отношению ко всему волновому фронту [15]. Увеличение роговичной CA авторы объясняют увеличивающейся при высокой миопии асферичностью роговицы, а изменения внутренних CA — уплощением задней поверхности хрусталика. Также отмечено, что децентрация зрачка может вызывать увеличение роговичной и внутренней комы, а наклон (тилт) хрусталика изменяет степень баланса волнового фронта. Другие авторы также связывают изменение CA при близорукости с изменением хру-

сталика по мере роста глаза [13, 16]. Косвенно роль хрусталика в формировании внутренних аберраций высшего порядка, и особенно СА, подтверждается тем, что на них оказывает существенное влияние паралич цилиарной мышцы [10, 17, 18].

В то же время Р. Кгир и соавт. [13] отмечали, что при развитии миопии изменение СА связано с изменением длины глаза. Эта мысль прослеживается и в некоторых других работах: СА связаны с длиной глаза, а именно — более длинный глаз имеет меньшую положительную величину С4 и RMS [19, 20].

При обследовании взрослых пациентов с катарактой было установлено, что аксиальная длина глаза находится в негативной связи с роговичными СА (как передней поверхности, так и всей роговицы), их уровень составил 0,33 и 0,30 мкм соответственно у пациентов с длиной ПЗО ≥ 26 мм [21].

В другой работе [22] у взрослых пациентов с высокой миопией и катарактой величина положительной роговичной СА составила $0,39 \pm 0,19$ мкм. Не выявлялось отрицательной СА ни передней, ни задней поверхности роговицы.

Авторы одного продольного (2 года) исследования установили значительную связь НОAs с длиной ПЗО и ее динамикой у детей с высокой миопией. Чем выше был уровень аберраций, тем больше длина ПЗО, но достоверно меньше ее динамика: увеличение RMS НОА на 0,1 мкм сопровождалось снижением роста ПЗО на 0,1 мм в год [11]. Аналогичный вывод сделали Т. Нираока и соавт. [14]: более высокий уровень роговичных НОAs ассоциируется с меньшим удлинением глаза и прогрессированием миопии. Особенно выделяется положительная СА, уровень которой показывает высокую обратную связь со скоростью прогрессирования миопии [13, 14]. Авторы подчеркивают, что эти результаты согласуются с современными взглядами на роль гиперметропического дефокуса в генезе миопии. Более высокая отрицательная СА продуцирует относительный гиперметропический дефокус, что является ключом к прогрессированию миопии [11]. Однако остается неясным и даже противоречивым факт формирования положительной СА в вытянуто-эллипсоидных глазах с высокой миопией, которым свойственен гиперметропический дефокус. Парадоксальным представляется также высказывание S. Marcos и соавт. [15] о том, что увеличение внутренних отрицательных СА согласуется с уплощением задней поверхности хрусталика. Как известно, при уплощении хрусталика преломляющая способность его центральных отделов снижается, что дает сдвиг СА в сторону положительных значений.

Что касается других НОAs, то и здесь нет единства мнений. J.K. Lau и соавт. [11] не обнаружили связи комы с длиной ПЗО или ее динамикой. K. Philip и соавт. [13], напротив, показали, что высокий уровень RMS coma наблюдался у детей со стабильной эмме-

тропией в отличие от детей с миопическим сдвигом рефракции. Авторы предположили, что изменения комаподобных аберраций возникают вследствие наклона оптических компонентов, что ведет к изменению и рассогласованию глазных поверхностей.

Известно, что при одинаковой рефракции глаз может иметь разную длину и, соответственно, значения аберраций оптической системы в разных возрастных группах различаются. По мере прогрессирования миопии и увеличения ПЗО изменяются оптические компоненты глаза и их взаиморасположение: уплощается хрусталик, углубляется передняя камера, отодвигается кзади иридо-хрусталиковая диафрагма, что не может не оказывать влияния на волновой фронт глаза [23–25]. S. Park и соавт. [26] отмечали, что по мере удлинения ПЗО кривизна роговицы и толщина нервных волокон сетчатки (RNFL) снижаются, а глубина передней камеры и стекловидного тела увеличивается.

Ослабление при миопии связочного аппарата хрусталика, которому способствует привычный избыточный тонус цилиарной мышцы, препятствующий адекватному натяжению цинновых связок даже при бездействующей аккомодации, приводит к большему «провисанию» хрусталика, рассогласованию оптических элементов глаза, увеличению аберраций тилт, кома, трейфолд [10]. Увеличение ПЗО и других диаметров глаза, растяжение тканей заднего полюса, очевидно, должно приводить к изменению его контура, появлению иррегулярности формы [27–29]. Это также должно сказаться на состоянии внутренних аберраций глаза.

Цель работы — сравнительное изучение аберраций волнового фронта и анатомо-оптических элементов глаза при миопии различной степени у детей и молодых лиц.

Материал и методы

У 67 пациентов 7–28 лет (средний возраст — $19,3 \pm 1,5$ года) исследовали биометрические параметры глаз (глубину передней камеры, толщину хрусталика, длину ПЗО) и уровень роговичных и общих аберраций в 134 глазах с миопической рефракцией слабой (в среднем $(-)1,96 \pm 0,2$ дптр, 20 глаз), средней (в среднем $(-)4,55 \pm 0,13$ дптр, 46 глаз) и высокой степени (в среднем $(-)9,33 \pm 0,3$ дптр, 68 глаз). Все пациенты проходили обследование на анализаторе оптической системы глаза Galilei G6 (Ziemer Ophthalmic Systems AG, Швейцария), позволяющей получать данные топографии роговицы, трехмерного анализа переднего отрезка и оптической биометрии (частично — когерентной интерферометрии). Аберрации оптической системы глаза исследовали на абберометре OPD-Scan III (Nidek, Япония). После обработки полученных данных провели статистический анализ. Уровень достоверности

определяли по стандартному критерию Стьюдента. Для более детальной оценки связи волнового фронта с длиной ПЗО группу высокой миопии разделили на две подгруппы: с ПЗО <27,0 мм (31 глаз) и с ПЗО ≥27,0 мм (37 глаз).

Результаты и обсуждение

Аберрации волнового фронта (Total HOAs) миопических глаз представлены в табл. 1.

Как показано в табл. 1, по мере усиления рефракции увеличиваются аберрации высшего порядка: величина RMS HOA составила $0,24 \pm 0,02$ мкм при миопии слабой степени, $0,35 \pm 0,01$ мкм — средней ($p=0,04$) и $0,45 \pm 0,03$ мкм — высокой ($p=0,026$), в том числе при высокой степени миопии с длиной ПЗО <27,0 мм RMS HOA равнялся $0,31 \pm 0,01$ мкм, а с ПЗО ≥27,0 мм — $0,57 \pm 0,02$ мкм ($p=0,01$). Так же последовательно увеличивались вертикальный тилт [соответственно $0,01 \pm 0,01$; $0,05 \pm 0,01$ ($p=0,03$) и $0,09 \pm 0,02$ мкм ($p=0,04$)] и вертикальная кома [соответственно $0,006 \pm 0,005$; $0,01 \pm 0,01$ ($p=0,04$) и $0,04 \pm 0,01$ мкм ($p=0,02$)], а горизонтальный тилт уменьшался и переходил в отрицательные значения [от $0,09$ мкм при слабой степени миопии до $(-0,05)$ мкм при средней ($p=0,02$) и $(-0,01)$ мкм при высокой миопии, ($p=0,015$)]. При высокой миопии с ПЗО <27,0 мм значения этой аберрации составили $0,004 \pm 0,01$ мкм, а при ПЗО ≥27,0 мм — $0,03 \pm 0,02$ мкм. Горизонтальная кома несколько уменьшалась в своих отрицательных значениях: от $(-0,06)$ мкм при слабой до $(-0,005)$ мкм при высокой миопии ($p=0,035$); у части пациентов с высокой миопией и длиной ПЗО <27,0 мм она показала положительные значения ($0,003$ мкм), а при ПЗО ≥27,0 мм перешла в негативные ($-0,013 \pm 0,02$ мкм). Вертикальный трефойл нарастал в сторону негативных значений [$(-0,01 \pm 0,01)$ мкм при слабой, $(-0,02 \pm 0,01)$ мкм при средней ($p=0,045$) и $(-0,04 \pm 0,02)$ мкм при высокой степени миопии, $p=0,01$ между слабой и средней близорукостью], а косой трефойл практически не изменялся при усилении миопии от слабой к средней степени $(-0,009 \pm 0,005)$ мкм и $(-0,01 \pm 0,01)$ мкм соответственно и переходил в положительные значения ($0,01 \pm 0,02$ мкм) при высокой миопии.

СА имела слабые положительные значения ($0,02 \pm 0,01$ мкм) при миопии слабой степени и увеличивалась при средней близорукости ($0,06 \pm 0,02$ мкм; $p=0,02$). При высокой миопии положительная СА достоверно снижалась ($0,015 \pm 0,02$ мкм). Особенно наглядной эта тенденция становится при раздельном анализе высокой миопии в зависимости от длины оси глаза: при ПЗО <27,0 мм СА равнялась $0,019 \pm 0,01$ мкм, а при ПЗО ≥27,0 мм — $0,005 \pm 0,01$ мкм ($p=0,04$ между всеми подгруппами). Такая динамика средних значений СА при увеличении степени миопии и длины ПЗО определялась

Таблица 1. Общие монохроматические аберрации при различной степени миопии и длине ПЗО, Mzm
Table 1. Total monochromatic aberrations in eyes with different axial length and myopia severities, Mzm

Степень миопии	Число глаз	Возраст, годы	Рефр., дптр	ПЗО, мм	RMS, мкм	Верг. тилт, мкм	Гор. тилт, мкм	Верг. кома, мкм	Гор. кома, мкм	Верг. трефойл, мкм	Косой трефойл, мкм	СА, мкм	Частота «-» СА, %
Миопия слет.	20	22±2,3	-1,96±0,2	24,06±0,2	0,24±0,02*	0,01±0,01 ^{1,1}	0,09±0,01 ^{2,2}	0,006±0,005 ³	0,06±0,01 ^{4,4}	-0,01±0,01	-0,009±0,005	0,02±0,01 ⁵	0
Миопия ср.ст.	46	20,65±1,1	-4,55±0,13	25,34±0,12	0,35±0,01*	0,05±0,01 ⁶	-0,05±0,01 ⁷	0,01±0,01 ⁸	-0,01±0,01 ⁹	-0,02±0,01	-0,01±0,01	0,06±0,02 ¹⁰	6,5
Миопия выс.ст.	68	15,3±1,35	-9,33±0,3	26,88±0,14	0,45±0,03 ¹¹	0,09±0,02 ¹²	-0,01±0,01 ¹³	0,04±0,01 ¹⁴	-0,005±0,007 ¹⁵	-0,04±0,02	0,01±0,02	0,015±0,02	26,5
миопия выс.ст. с ПЗО <27,0 мм	31	15,4±1,2	8,3±0,11	25,89±0,12	0,31±0,01*	0,07±0,03	0,004±0,01	0,038±0,02	0,003±0,01	-0,04±0,01	0,0002±0,01	0,019±0,01 ¹⁶	9,68
миопия выс.ст. с ПЗО ≥27,0 мм	37	15,2±1,1	9,8±0,1	27,87±0,14	0,57±0,02*	0,11±0,04	-0,03±0,01	0,05±0,01	-0,013±0,02	-0,04±0,03	0,028±0,02	0,005±0,01 ¹⁷	40,5

Примечание: * — $p=0,04$, ¹ — $p=0,03$, ² — $p=0,03$, ³ — $p=0,03$, ⁴ — $p=0,02$, ⁵ — $p=0,02$, ⁶ — $p=0,03$, ⁷ — $p=0,03$, ⁸ — $p=0,02$, ⁹ — $p=0,02$, ¹⁰ — $p=0,02$, ¹¹ — $p=0,02$, ¹² — $p=0,02$, ¹³ — $p=0,02$, ¹⁴ — $p=0,02$, ¹⁵ — $p=0,02$, ¹⁶ — $p=0,02$, ¹⁷ — $p=0,02$ между группами миопии слабой и средней степени; ¹⁸ — $p=0,035$, ¹⁹ — $p=0,035$, ²⁰ — $p=0,035$, ²¹ — $p=0,035$, ²² — $p=0,035$, ²³ — $p=0,035$, ²⁴ — $p=0,035$, ²⁵ — $p=0,035$, ²⁶ — $p=0,035$, ²⁷ — $p=0,035$, ²⁸ — $p=0,035$, ²⁹ — $p=0,035$, ³⁰ — $p=0,035$, ³¹ — $p=0,035$, ³² — $p=0,035$, ³³ — $p=0,035$, ³⁴ — $p=0,035$, ³⁵ — $p=0,035$, ³⁶ — $p=0,035$, ³⁷ — $p=0,035$, ³⁸ — $p=0,035$, ³⁹ — $p=0,035$, ⁴⁰ — $p=0,035$, ⁴¹ — $p=0,035$, ⁴² — $p=0,035$, ⁴³ — $p=0,035$, ⁴⁴ — $p=0,035$, ⁴⁵ — $p=0,035$, ⁴⁶ — $p=0,035$, ⁴⁷ — $p=0,035$, ⁴⁸ — $p=0,035$, ⁴⁹ — $p=0,035$, ⁵⁰ — $p=0,035$, ⁵¹ — $p=0,035$, ⁵² — $p=0,035$, ⁵³ — $p=0,035$, ⁵⁴ — $p=0,035$, ⁵⁵ — $p=0,035$, ⁵⁶ — $p=0,035$, ⁵⁷ — $p=0,035$, ⁵⁸ — $p=0,035$, ⁵⁹ — $p=0,035$, ⁶⁰ — $p=0,035$, ⁶¹ — $p=0,035$, ⁶² — $p=0,035$, ⁶³ — $p=0,035$, ⁶⁴ — $p=0,035$, ⁶⁵ — $p=0,035$, ⁶⁶ — $p=0,035$, ⁶⁷ — $p=0,035$, ⁶⁸ — $p=0,035$, ⁶⁹ — $p=0,035$, ⁷⁰ — $p=0,035$, ⁷¹ — $p=0,035$, ⁷² — $p=0,035$, ⁷³ — $p=0,035$, ⁷⁴ — $p=0,035$, ⁷⁵ — $p=0,035$, ⁷⁶ — $p=0,035$, ⁷⁷ — $p=0,035$, ⁷⁸ — $p=0,035$, ⁷⁹ — $p=0,035$, ⁸⁰ — $p=0,035$, ⁸¹ — $p=0,035$, ⁸² — $p=0,035$, ⁸³ — $p=0,035$, ⁸⁴ — $p=0,035$, ⁸⁵ — $p=0,035$, ⁸⁶ — $p=0,035$, ⁸⁷ — $p=0,035$, ⁸⁸ — $p=0,035$, ⁸⁹ — $p=0,035$, ⁹⁰ — $p=0,035$, ⁹¹ — $p=0,035$, ⁹² — $p=0,035$, ⁹³ — $p=0,035$, ⁹⁴ — $p=0,035$, ⁹⁵ — $p=0,035$, ⁹⁶ — $p=0,035$, ⁹⁷ — $p=0,035$, ⁹⁸ — $p=0,035$, ⁹⁹ — $p=0,035$, ¹⁰⁰ — $p=0,035$.

не только снижением положительной СА, но и нарастанием числа случаев отрицательной СА. Так, при слабой степени миопии отрицательная СА вообще не выявлялась, при средней наблюдалась в 6,5%, а при высокой — в 26,5% обследованных глаз. В подгруппе высокой миопии с ПЗО $\geq 27,0$ мм частота отрицательной СА составила уже 40,5% (см. табл. 1).

Как уже отмечалось, на параметры волнового фронта, и особенно СА, оказывают влияние элементы оптики глаза — их кривизна, преломляющая сила, взаиморасположение, а также осевая длина глаза. В табл. 2 приведены средние значения глубины передней камеры (ГПК), толщины хрусталика (ТХ) и длины ПЗО в изучаемых группах. Как видим, при переходе миопии от слабой к средней степени значительно увеличивается аксиальная длина глаза (на 1,28 мм; $p=0,001$) и ГПК (на 0,28 мм; $p=0,01$); уменьшается ТХ (на 0,99 мм; $p=0,045$). Последние два фактора — уплощение хрусталика и углубление передней камеры — являются «эметропизирующими» механизмами, которые ослабляют преломляющую силу глаза, приближают плоскость фокуса к сетчатке и частично компенсируют рост ПЗО [25]. Очевидно, уплощение хрусталика, снижение его преломляющей силы в центральных отделах объясняет и увеличение положительной СА при средней миопии по сравнению со слабой (несмотря на значительное удлинение глаза). Однако на этом действие эметропизирующих механизмов исчерпывается. При сравнении высокой миопии со средней дальнейшего углубления ПК и уплощения хрусталика не наблюдается, и рост ПЗО (на 1,34 мм по сравнению с миопией средней степени) сопровождается резким снижением положительной СА и появлением отрицательной СА в 26,5% глаз. В подгруппах с ПЗО $< 27,0$ мм и ПЗО $\geq 27,0$ мм отмечалась высокая значимая разница в длине глаза (на 1,97 мм; $p=0,05$) и прослеживалась недостоверная тенденция к углублению ПК и уплощению хрусталика. Таким образом, резкое снижение положительной СА во второй подгруппе ($0,005 \pm 0,01$ мкм) и появление негативной СА почти в половине глаз с аксиальной длиной больше 27,0 мм логически увязывается с удлинением

глаза, придающим ему форму вытянутого эллипсоида. Это согласуется и с известным фактом формирования гиперметропического дефокуса на периферии сетчатки в глазах с высокой осевой миопией.

Роговичные aberrации в тех же группах глаз изменялись следующим образом (табл. 3): RMS не различался при слабой и средней миопии ($0,15 \pm 0,01$ и $0,16 \pm 0,02$ мкм соответственно) в отличие от общего RMS (Total RMS HOAs), который достоверно увеличивался при переходе миопии от слабой к средней степени (см. табл. 1).

При высокой степени миопии роговичный RMS был достоверно выше, чем при слабой и средней, и его величина значительно (более чем в 2 раза) была выше при ПЗО $\geq 27,0$ мм, чем при ПЗО $< 27,0$ мм ($0,62 \pm 0,01$ и $0,26 \pm 0,01$ мкм соответственно). Такая связь роговичных aberrаций с длиной ПЗО выглядит нелогичной и парадоксальной. Известно, что прогрессирование миопии является следствием удлинения ПЗО глаза, а рефракция роговицы остается стабильной после 3-летнего возраста [30–32]. Этому постулату полностью соответствует динамика волнового фронта при переходе от слабой степени миопии к средней: достоверное повышение уровня общих RMS, не связанное с роговичными aberrациями, объясняется, очевидно, изменением внутренних структур глаза, о чем уже было сказано. Изменение роговичных aberrаций при высокой миопии, как RMS, так и, в частности, СА, было отмечено и другими авторами, объяснявшими этот факт увеличивающейся при высокой миопии асферичностью роговицы [15].

Негативная связь между СА и корнеальной асферичностью отмечалась в ряде работ [33]. А. Radhakrishnan и V.M. Aswathy [34] обнаружили достоверно более высокий коэффициент асферичности роговицы при высокой степени миопии по сравнению со слабой и средней (исследование в «поперечном срезе»). Этому соответствовало повышение СА по мере увеличения степени миопии. Следует отметить, что авторами во всех группах была выявлена отрицательная СА, изменение которой от $-0,19$ мкм при слабой до $-0,1$ мкм при высокой степени миопии математически расценивается как повышение.

Таблица 2. Биометрические параметры глаз с миопией различной степени, M±m

Table 2. Biometric parameters of the eyes with myopia of different severities, M±m

Степень миопии	Число глаз	Возраст, годы	Рефракция, дптр	ПЗО, мм	ГПК, мм	ТХ, мм
Миопия сл. ст.	20	22±2,3	-1,96±0,2	24,06±0,2*	3,6±0,07**	4,57±0,01**
Миопия ср. ст.	46	20,65±1,1	-4,55±0,13	25,34±0,12*	3,88±0,02*	3,58±0,05*
Миопия выс. ст.:	68	15,3±1,35	-9,33±0,3	26,88±0,14**	3,8±0,04*	3,59±0,04*
с ПЗО < 27,0 мм	31	15,4±1,2	-8,3±0,11	25,89±0,12	3,72±0,02	3,65±0,01
с ПЗО ≥ 27,0 мм	37	15,2±1,1	-9,8±0,1	27,87±0,14	3,88±0,03	3,53±0,02

Примечание. * — $p=0,001$, * — $p=0,01$, * — $p=0,045$ между группами миопии слабой и средней степени; * — $p=0,05$ между группами миопии средней и высокой степени; * — $p=0,03$ между группами миопии слабой и высокой степени.

Таблица 3. Роговичные aberrации при различной степени миопии и длине ПЗО, Mmm
Table 3. Corneal aberrations in eyes with different axial length and myopia severities, Mmm

Степень миопии	Число глаз	Возраст, годы	Рефракция, дптр	ПЗО, мм	RMS, мкм	Вертикальный тилт, мкм	Горизонтальный тилт, мкм	Вертикальная кома, мкм	Горизонтальная кома, мкм	Вертикальный трейлоид, мкм	Косой трейлоид, мкм	СА, мкм	Частота «-»СА, %
Миопия сл. ст.	20	22±2,3	-1,96±0,2	24,06±0,2*	0,15±0,01*	0,04±0,02	0,009±0,01	0,02±0,008	-0,001±0,01	-0,03±0,02	-0,005±0,007	0,03±0,02	10
Миопия ср. ст.	46	20,65±1,1	-4,55±0,13	25,34±0,12*	0,16±0,02*	0,02±0,02	-0,004±0,03	0,008±0,01	-0,003±0,02	-0,02±0,01	0,003±0,01	0,05±0,01	6,8
Миопия выс. ст.:	68	15,3±1,35	-9,33±0,3	26,88±0,14**	0,44±0,02**	0,007±0,01	0,03±0,01	-0,06±0,02	-0,008±0,01	0,04±0,01	0,02±0,01	0,04±0,01	26,3
с ПЗО <27,0 мм	31	15,4±1,2	8,3±0,11	25,89±0,12	0,26±0,01*	0,005±0,03	0,01±0,01	0,04±0,01	-0,01±0,01	0,05±0,02	0,025±0,01	0,08±0,02*	8,5
с ПЗО >27,0 мм	37	15,2±1,1	9,8±0,1	27,87±0,14	0,62±0,01*	0,009±0,02	0,05±0,01*	-0,08±0,02	-0,005±0,01	0,03±0,01	0,015±0,01	-0,002±0,01*	43,5

Примечание: * — $p=0,045$ между группами миопии слабой и средней степени; ** — $p=0,04$ между группами миопии средней и высокой степени; * — $p=0,03$ между группами миопии слабой и высокой степени.

Другие авторы [33, 34] при обследовании пожилых пациентов с катарактой подчеркивали, что отрицательная СА роговицы не встречалась ни в одном случае. На нашем материале (см. табл. 2) негативная СА роговицы выявлялась во всех группах и нарастала по мере увеличения степени миопии, в целом повторяя частоту общей отрицательной СА (см. табл. 1). Исключение составила только миопия слабой степени, при которой негативная роговичная СА выявлена в 10% глаз, в то время как общая отрицательная СА не выявлена ни в одном случае. Очевидно, что внутренняя оптика глаза компенсирует отрицательную СА роговицы. В среднем роговичная СА оставалась положительной и достоверно не различалась при миопии слабой, средней и высокой степени ($0,03\pm0,02$; $0,05\pm0,01$ и $0,04\pm0,01$ мкм соответственно). Только при сравнении миопии высокой степени с длиной ПЗО <27 мм и ≥27 мм была отмечена достоверная разница: во второй подгруппе роговичная СА перешла в среднем в отрицательные значения ($-0,02\pm0,01$ мкм) и выявлялась в 43,5% глаз. Важно отметить, что эти подгруппы были равнозначны по возрасту пациентов: в среднем $15,4\pm1,2$ и $15,2\pm1,1$ года. По нашему мнению, выявленные изменения роговичных СА при высокой миопии с длиной ПЗО ≥27,0 мм следует объяснить тем, что в этой подгруппе большинство (70%) пациентов составили дети с врожденной близорукостью. Как известно, эта миопия представляет собой особую форму, отличающуюся особенностями анатомо-оптических элементов, нередко иррегулярностью заднего полюса и асферичностью роговицы. Очевидно, нерегулярностью формы роговицы при врожденной высокой миопии следует объяснять и достоверно более высокий горизонтальный тилт ($0,05\pm0,01$ мкм) во второй подгруппе по сравнению с подгруппой высокой миопии с длиной ПЗО <27,0 мм ($0,01\pm0,01$ мкм).

Остальные aberrации роговицы не различались в исследованных группах. Это позволяет отнести выявленные нами (см. табл. 1) достоверные изменения общих aberrаций (вертикальный и горизонтальный тилт, вертикальная и горизонтальная кома, вертикальный трейлоид) на счет изменяющейся внутренней оптики глаза. Перечисленные aberrации в основном связаны с децентрацией и рассогласованием оптических элементов глаза, и в частности с изменением положения хрусталика — его наклоном, опусканием, сдвигом в ту или иную сторону. Перечисленные изменения, безусловно, могут быть вызваны ослаблением связочного аппарата хрусталика, недостаточным натяжением цинновых связок. Иными словами, по мере увеличения степени миопии и размеров глаза ослабевает связочный аппарат хрусталика, что в клинической практике проявляется ослаблением аккомодационной способности и изменениями волнового фронта.

Выводы

1. По мере увеличения степени миопии и аксиальной длины глаза достоверно увеличиваются аберрации высшего порядка: RMS НОА, вертикальная кома, вертикальный трейлоид, а также вертикальный тилт.

2. Положительная СА увеличивается при миопии средней степени по сравнению со слабой, что коррелирует с изменением внутренней оптики глаза — уплощением хрусталика и углублением ПК. Роговичные аберрации при миопии слабой и средней степени не различаются.

3. При высокой степени миопии СА резко снижается, а при длине ПЗО $\geq 27,0$ мм в 40% глаз переходит в негативные значения.

4. При высокой врожденной миопии с длиной ПЗО $\geq 27,0$ мм резко увеличивается RMS НОА, вы-

является отрицательная роговичная СА, достоверно увеличивается горизонтальный тилт. Перечисленные изменения можно объяснить свойственными врожденной миопии особенностями строения роговицы.

5. Внутренняя оптика глаза отчасти компенсирует роговичные аберрации, но в то же время индуцирует внутренние.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Н., Е.Т., А.Х., Н.Х.

Сбор и обработка материала: Е.Т., С.А., Г.М.

Статистическая обработка данных: С.А.

Написание текста: Е.Т., С.А.

Редактирование: В.Н., Е.Т.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Chang L, Pan CW, Ohno-Matsui K, et al. Myopia-related fundus changes in Singapore adults with high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2013;155(6):991-999. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.01.016>
- Нероев В.В. Организация офтальмологической помощи населению Российской Федерации. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):8-12. Neroev VV. Eye care management in Russian Federation. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(6):8-12. (In Russ.).
- Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123:1036-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Милаш С.В., Тарасова Н.А., Романова Л.И., Епишина М.В. Периферическая рефракция и контур сетчатки у детей с миопией по результатам рефрактометрии и частично когерентной интерферометрии. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):44-49. Tarutta EP, Markosyan GA, Milash SV, Tarasova TA, Romanova LI, Epishina MV. Peripheral refraction and retinal contour in children with myopia according to the results of refractometry and partially coherent interferometry. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(6):44-49. (In Russ.).
- Papamastorakis G, Panagopoulou S, Tsilimbaris M. Ocular higher-order aberrations in a school children population. *J Optom*. 2015;8:93-100. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2014.07.005>
- Porter J, Guirao A. Monochromatic aberrations of the human eye in a large population. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis*. 2001;18(8):1793-1803. <https://doi.org/10.1364/josaa.18.001793>
- Carkeet A, Luo H, Tong L. Refractive error and monochromatic aberrations in Singaporean children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;42:1809-1824. [https://doi.org/10.1016/S0042-6989\(02\)00114-1](https://doi.org/10.1016/S0042-6989(02)00114-1)
- Cheng H, Barnett JK, Vilupuru AS. A population study on changes in wave aberrations with accommodation. *J Vis*. 2004;4(4):272-280. <https://doi.org/10.1167/4.4.3>
- Collins MJ, Buehren T, Iskander DR. Retinal image quality, reading and myopia. *Vision Res*. 2006;46:196-215. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2005.03.012>
- Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г., Смирнова Т.С. Аберрации волнового фронта у детей с миопией и гиперметропией до и после циклоплегии. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(3):78-83. Tarutta EP, Arutyunyan SG, Smirnova TS. Wavefront aberrations in children with myopia and hyperopia before and after cycloplegia. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal*. 2017;10(3):78-83. (In Russ.).
- Lau JK, Vincent SJ. Ocular higher-order aberrations and axial eye growth in young Hong Kong children. *Sci Rep*. 2018;8:6726. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24906-x>
- Zhang N, Yang XB, Zhang WQ, et al. Relationship between higher-order aberrations and myopia progression in schoolchildren: a retrospective study. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(3):295-299. <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.03.07>
- Philip K, Sankaridurg P, Holden P, et al. Influence of higher order aberrations and retinal image quality in myopisation of emmetropic eyes. *Vision Res*. 2014;105:233-243. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2014.10.003>
- Hiraoka T, Kotsuka J, Kakita T. Relationship between higher-order wavefront aberrations and natural progression of myopia in schoolchildren. *Sci Rep*. 2017;7(1):7876. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-08177-6>
- Marcos S, Barbero S, Llorente L. The sources of optical aberrations in myopic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:1510.
- Hartwig A, Atchison DA, Radhakrishnan H. Higher-order aberrations and anisometropia. *Curr Eye Res*. 2013;38(1):215-229. <https://doi.org/10.3109/02713683.2012.738462>
- Hiraoka T, Miyata K, Nakamura Y, Ogata M, Okamoto F, Oshika T. Influence of cycloplegia with topical cyclopentolate on higher-order aberrations in myopic children. *Eye*. 2014;28(5):581-586. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.34>
- Kirwan C, O'Keffe M, Soeldner H. Higher-order aberrations in children. *Am J Ophthalmol*. 2006;141(1):67-70. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.08.031>
- Little JA, McCullough SJ, Breslin KMM, Saunders KS. Higher order ocular aberrations and their relation to refractive error and ocular biometry in children. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(8):4791-4800. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13533>
- Chens X, Bradley A, Hong X, Thibos LN. Relationship between refractive error and monochromatic aberrations of the eye. *Optom Vis Sci*. 2003;80:43-49. <https://doi.org/10.1097/00006324-200301000-00007>
- Zang M, Qian D, Jing Q, et al. Correlations of Corneal Spherical Aberration with Astigmatism and Axial Length in Cataract Patients. *J Ophthalmol*. 2019;2019:4101256. <https://doi.org/10.1155/2019/4101256>
- Zang M, Jing Q, Chen J, et al. Analysis of corneal higher-order aberrations in cataract patients with high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(12):1482-1490. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.07.048>
- Тарутта Е.П., Арутюнян С.Г., Милаш С.В., Ханджян А.Т., Ходжабекян Н.В. Изменение биометрических параметров структур глаз с миопией и гиперметропией под действием циклоплегии. *Офтальмология*. 2018;15(1):58-63. Tarutta EP, Arutyunyan SG, Milash SV, Khandzhyan AT, Khodzha-bekyan NV. Change in the ophthalmobiometric parameters in myopia and hyperopia under the influence of cycloplegia. *Ophthalmology*. 2018;15(1):58-63. (In Russ.).

24. Мачехин В.А. Ультразвуковая биометрия глаз с различной рефракцией. *Офтальмологический журнал*. 1972;(3):204-207. Machehin VA. Ultrasonic eye biometric with different refractions. *Journal of Ophthalmology = Ophthalmologicheskii zhurnal*. 1972;(3):204-207. (In Russ.).
25. Mutti DO, Zadnik K, Fuzaro RE, et al. Optical and structural development of the crystalline lens in childhood. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39:120-133.
26. Park SH, Park KH, Kim JM, Choi CY. Relation between Axial Length and Ocular Parameters. *Ophthalmologica*. 2010;224:188-193. <https://doi.org/10.1159/000252982>
27. Аветисов С.Э., Фридман Ф.Е., Саксонова Е.О., Тарутта Е.П. Роль растяжения склеры в генезе миопических витреохориоретинальных дистрофий. *Офтальмологический журнал*. 1988;(6):137-138. Avetisov SE, Fridman FE, Saksonova EO, Tarutta EP. Role of sclera extension in the genesis of myopic vitreochorioretinal dystrophy. *Journal of Ophthalmology = Ophthalmologicheskii zhurnal*. 1988;(6):137-138. (In Russ.).
28. Свиринов А.В., Серебрякова Т.В., Батманов Ю.Э., Нестеров А.П. Двумерная эхография в исследовании глаз с миопией. *Вестник офтальмологии*. 1982;(5):40-42. Svirin AV, Serebryakova TV, Batmanov YuE, Nesterov AP. Two-dimensional sonography in the study of eyes with myopia. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 1982;(5):40-42. (In Russ.).
29. Тарутта Е.П., Маркосян Г.А., Милаш С.В. Периферическая рефракция и контур сетчатки при врожденной и приобретенной миопии высокой степени. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(5):38-42. Tarutta EP, Markosian GA, Milash SV. Peripheral refraction and contour of the retina in high grade congenital and acquired myopia. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(5):38-42. (In Russ.).
30. Аветисов Э.С. Близорукость. *Медицина*. 1986;(4):58-61. Avetisov SE. Myopia. *Meditsina*. 1986;(4):58-61. (In Russ.).
31. Fliteroft DI, Knight-Nanan D, Bowel R, Lanigan B, et al. Intracocular lenses in children: Changes in axial length, corneal curvature, and refraction. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:265-269. <https://doi.org/10.1136/bjo.83.3.265>
32. Ehlers N, Sorensen T, Bramsen T, Poulsen EH. Central corneal thickness in newborns and children. *Acta Ophthalmol*. 1976;54:285-290. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1976.tb01257.x>
33. Calossi A. Corneal asphericity and spherical aberration. *J Refr Surg*. 2007;23(5):505-514. <https://doi.org/10.3928/1081-597X-20070501-15>
34. Radhakrishnan A, Aswathy VM. Spherical aberration and corneal asphericity in different grades of myopia. *Medpulse Int J Ophthalmol*. 2017;4(1):01-06.

Поступила 12.05.2020

Received 12.05.2020

Принята к печати 09.07.2020

Accepted 09.07.2020

Изучение функционального значения полиморфных локусов гена *LOXL1*, ассоциированных с глаукомой по данным полногеномных исследований (анализ *in silico*)

© Н.В. ЕЛИСЕЕВА, И.В. ПОНОМАРЕНКО, М.И. ЧУРНОСОВ

ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», Белгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Глаукома является одним из наиболее распространенных заболеваний глаз, приводящих к слепоте, и в ее формировании, как показали результаты полногеномных исследований, важное значение имеют генетические факторы.

Цель исследования. Провести анализ *in silico* функционального значения полиморфных локусов гена *LOXL1*, ассоциированных с глаукомой, используя данные полногеномных исследований.

Материал и методы. С использованием каталога полногеномных исследований (GWAS) National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) были отобраны для исследования три полиморфных локуса гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818), ассоциированных с глаукомой (псевдоэксфолиативная глаукома/синдром). На основании современных баз данных по функциональной геномике (SIFT, PolyPhen-2, HaploReg, GTExportal) проведена оценка функционального значения этих полиморфных локусов (несинонимические замены, эпигенетические эффекты, связь с экспрессией генов, ассоциации с альтернативным сплайсингом транскриптов генов).

Результаты. В исследовании установлено важное функциональное значение полиморфных локусов rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена *LOXL1*. Они демонстрируют существенные эпигенетические эффекты (влияют на аффинность к пяти факторам транскрипции, расположены в регионе промоторов и энхансеров, в области гиперчувствительности к DNase-1), ассоциированы с экспрессией и альтернативным сплайсингом трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) в патогенетически значимых для формирования глаукомы культурах клеток, органах и тканях, сильно сцеплены с полиморфизмом rs1048661, который обуславливает замену аминокислоты Arg141Leu в полипептиде *LOXL1*.

Заключение. Полиморфные локусы гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776 и rs893818) имеют важное функциональное значение (эпигенетическое, eQTL и sQTL), что может являться медико-биологической основой их ассоциаций с глаукомой.

Ключевые слова: глаукома, ген *LOXL1*, полиморфизм, функциональное значение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Елисеева Н.В. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0707-9714>

Пonomarenko И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Чурносos М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Автор, ответственный за переписку: Елисеева Н.В. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Елисеева Н.В., Пономаренко И.В., Чурносos М.И. Изучение функционального значения полиморфных локусов гена *LOXL1*, ассоциированных с глаукомой по данным полногеномных исследований (анализ *in silico*). Вестник офтальмологии. 2021;137(5):22–30. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705122>

Study of the functional significance of polymorphic loci of the *LOXL1* gene associated with glaucoma according to genome-wide studies (*in silico* analysis)

© N.V. ELISEEVA, I.V. PONOMARENKO, M.I. CHURNOSOV

Belgorod State National Research University, Belgorod, Russia

ABSTRACT

Glaucoma is one of the most common eye diseases leading to blindness, and whole-genome studies have shown that genetic factors are important in its formation.

Purpose — to perform an *in silico* analysis of the functional significance of polymorphic loci of the *LOXL1* gene associated with glaucoma, using data from whole-genome studies.

Material and methods. Using the catalog of genome-wide studies (GWAS) of the National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/gwastudies/>), three polymorphic loci of the *LOXL1* gene (rs2165241, rs4886776, rs893818) associated with glaucoma (pseudoexfoliation glaucoma/syndrome) were chosen for the study. Using modern databases on functional genomics (SIFT, PolyPhen-2, HaploReg, GTExportal), the functional significance of these polymorphic loci was assessed (nonsynonymous substitutions, epigenetic effects, association with gene expression, associations with alternative splicing of gene transcripts).

Results. The work establishes the important functional significance of the rs2165241, rs4886776 and rs893818 polymorphic loci of the *LOXL1* gene. They demonstrate significant epigenetic effects (affect the affinity to five transcription factors, are located in the region of promoters and enhancers, in the region of hypersensitivity to DNase-1), are associated with the expression and alternative splicing of three genes (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) in cell cultures, organs and tissues pathogenetically signif-

icant for development of glaucoma, are strongly linked to the rs1048661 polymorphism, which causes the replacement of the Arg141Leu amino acid in the *LOXL1* polypeptide.

Conclusion. Polymorphic loci of the *LOXL1* gene (rs2165241, rs4886776, and rs893818) are of great functional importance (epigenetic, eQTL, and sQTL), which may be the biomedical basis of their associations with glaucoma.

Keywords: glaucoma, *LOXL1*, polymorphism, functional significance.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Eliseeva N.V. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0707-9714>

Ponomarenko I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-5652-0166>

Churnosov M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-1254-6134>

Corresponding author: Eliseeva N.V. — e-mail: pbvjdtw@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Eliseeva NV, Ponomarenko IV, Churnosov MI. Study of the functional significance of polymorphic loci of the *LOXL1* gene associated with glaucoma according to genome-wide studies (in silico analysis). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5):22–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705122>

Глаукома, являющаяся одним из наиболее распространенных и тяжелых заболеваний глаз, характеризуется важным медико-социальным значением, постоянным ростом заболеваемости, тяжелыми исходами, приводя к слепоте и инвалидности [1, 2]. По данным Y.C. Tham и соавт. [3], в мире среди лиц в возрасте 40–80 лет глаукомой страдают более 60 млн человек, а к 2040 г. распространенность заболевания, по прогнозам, существенно возрастет и превысит 110 млн человек. Роль генетических факторов в формировании глаукомы в настоящее время не вызывает сомнений [4–13]. По данным нескольких полногеномных ассоциативных исследований (genome wide association study, GWAS), проведенных в этнически различных популяциях (европеоидные, азиатские), значимые ассоциации с глаукомой продемонстрировал ген лизилоксидазоподобного фермента *LOXL1* (табл. 1) [14–16]. При этом если до недавнего времени считалось, что полиморфизм гена *LOXL1* ассоциирован только с ПЭГ/ПЭС [14, 15, 17–19], то в последние годы в ряде работ показаны ассоциации этого гена с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) [20], в том числе в полногеномных исследованиях [16].

В GWAS-исследовании G. Thorleifsson и соавт. [14], проведенном в популяции Исландии и Швеции на выборке из 564 пациентов с глаукомой (274 боль-

ных ПЭГ и 290 пациентов с ПОУГ) и 14 672 человек контрольной группы, установлено рисковое значение аллеля T rs2165241 гена *LOXL1* как для ПЭГ ($OR=3,62$; $p=1,00 \cdot 10^{-27}$), так и для глаукомы в целом ($OR=1,96$, $p=1,30 \cdot 10^{-16}$). Следует отметить, что рисковый для глаукомы аллель T rs2165241 *LOXL1* достаточно широко распространен среди индивидумов, не имеющих этого заболевания (по данным работы [14], его частота составила 0,473 и 0,535 в контрольных группах из Исландии и Швеции соответственно), тогда как среди больных ПЭГ данный генетический вариант встречается с максимальной частотой (0,753 и 0,813 в популяциях Исландии и Швеции соответственно [14]). Более высокая распространенность аллеля T rs2165241 гена *LOXL1* у пациентов с ПОУГ (78,0%) в сравнении с контрольной группой (68,5%) была выявлена и в работе V. Zapon-Moreno и соавт. [20] в испанской популяции. В данной работе на выборке из 232 больных ПОУГ и 241 человека контрольной группы установлено, что аллель T и генотип TT rs2165241 гена *LOXL1* являются факторами риска развития ПОУГ в средиземноморской популяции ($OR=1,44$ и $OR=2,07$ соответственно). В 2019 г. в полногеномном исследовании K. Zagajewska и соавт. [19], выполненном в другой европейской популяции — польской, показана значимая роль полиморфизма rs2165241 гена *LOXL1* в

Таблица 1. Данные литературы об ассоциациях полиморфных локусов гена *LOXL1* (15q24.1), включенных в исследование, с глаукомой, ПЭГ/ПЭС (результаты полногеномных исследований, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)

Table 1. Literature data on associations of the polymorphic loci of the gene *LOXL1* (15q24.1) included in this study with glaucoma, pseudoexfoliation glaucoma/syndrome (results of genome-wide studies, <https://www.ebi.ac.uk/gwas/>)

Локус	Фенотип	Показатель ассоциации (уровень значимости) (ассоциированный аллель)	Источник
rs2165241	Глаукома	$OR=1,96$ ($p=1,30 \cdot 10^{-16}$) (T)	[14]
	ПЭГ	$OR=3,62$ ($p=1,0 \cdot 10^{-27}$) (T)	[14]
	ПЭС	$OR=0,24$ ($p=2,77 \cdot 10^{-10}$) (C)	[19]
rs4886776	ПЭС (Япония)	$OR=9,87$ ($p=2,13 \cdot 10^{-11}$) (A)	[18]
	ПЭС (не Япония)	$OR=0,49$ ($p=2,35 \cdot 10^{-11}$) (A)	[18]
rs893818	ПЭГ	$OR=20,94$ ($p=3 \cdot 10^{-44}$) (T)	[15]

Примечание. ПЭГ — псевдоэкзофоллиативная глаукома, ПЭС — псевдоэкзофоллиативный синдром, OR — отношение шансов.

формировании ПЭС без глаукомы (выборка составила 103 больных ПЭС без глаукомы и 106 индивидов контрольной группы): аллель С является протективным фактором развития ПЭС без глаукомы ($OR=0,24$), тогда как референсный для него аллель Т существенно повышает риск развития заболевания ($OR=4,2$; $p=2,77 \cdot 10^{-10}$). Генотип ТТ, являющийся рискованным для ПЭС без глаукомы, в польской популяции ($OR=6,93$, $p=1,04 \cdot 10^{-10}$) был зарегистрирован у подавляющего большинства больных (67,0%) и значительно реже встречался в контрольной группе (22,6%) [19]. Обращает на себя внимание тот факт, что полиморфные варианты локуса rs2165241 гена *LOXL1* имеют разнонаправленный характер ассоциаций с развитием заболевания в популяциях разного этнического состава. Так, если в европейских популяциях фактором риска развития глаукомы в целом, ПЭГ, ПЭС без глаукомы является аллель Т rs2165241 [14, 19], то в азиатских популяциях, наоборот, фактором риска формирования ПЭС служит аллель С rs2165241 [21, 22]. Также следует отметить, что в европейских популяциях, как правило, частым аллелем является аллель Т rs2165241, тогда как в азиатских — аллель С rs2165241 [19–21]. Следует отметить, что значительные различия в частотах аллелей между европейскими и азиатскими популяциями наблюдаются и по другим полиморфным локусам гена *LOXL1* (табл. 2, приведены данные проекта «1000 геномов»). Аналогичные данные о разнонаправленности ассоциаций с ПЭС, но уже другого локуса гена *LOXL1* — rs4886776, в популяциях разного этнического состава получены и в полногеномном исследовании T. Aung и соавт. [18]: аллель А полиморфизма rs4886776 *LOXL1* повышает риск развития заболевания в японской популяции ($OR=9,87$; $p=2,35 \cdot 10^{-217}$) и, что стало, как указывают авторы в своей работе, «сюрпризом» для них, служит протективным факто-

ром для ПЭС в неазиатских популяциях, в том числе и европеоидных ($OR=0,49$; $p=2,35 \cdot 10^{-317}$).

Следует отметить, что, как правило, полиморфные локусы, ассоциированные с глаукомой, располагаются в интронных областях гена *LOXL1* (не влияют на последовательность аминокислот в кодируемом им белке и его активность), и поэтому биологические механизмы, лежащие в основе ассоциаций полиморфизма гена *LOXL1* с глаукомой, остаются в значительной степени неизвестными.

Цель работы — изучение *in silico* функционального значения полиморфных локусов гена *LOXL1*, ассоциированных с глаукомой, по данным полногеномных исследований.

Материал и методы

На первом этапе работы с использованием каталога полногеномных исследований National Human Genome Research Institute (<http://www.genome.gov/gwastudies/>) были отобраны для исследования три полиморфных локуса гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818), ассоциированных с глаукомой, ПЭГ, ПЭС без глаукомы, по данным GWAS [14, 15, 18, 19] (см. табл. 1). Информация об уровне патогенности рассматриваемых полиморфизмов в базе данных Clinvar Национального Центра биотехнологической информации Национальной медицинской библиотеки США (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) имеется только для локуса rs2165241, который, согласно материалам этого информационного ресурса, имеет рисковое значение для развития псевдоэкзофолитивного синдрома. Далее с использованием современных мировых баз данных по функциональной геномике проведена оценка функционального значения этих полиморфных локусов. Нами оценивалась связь изучаемых полиморфных локусов с несинонимиче-

Таблица 2. Данные о функциональном значении (эпигенетические эффекты) GWAS-значимого для глаукомы полиморфизма гена *LOXL1* (15q24.1) (получены с использованием биоинформатического ресурса HaploReg (v4.1); <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>)

Table 2. Data on functional role (epigenetic effects) of the polymorphism of the *LOXL1* gene (15q24.1) GWAS-significant for glaucoma (obtained with the bioinformatics tool HaploReg (v4.1); <http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>)

Поли- морфизм	Позиция (hg38)	Ref	Alt	Частота альтернативного аллеля (alt) в различных этно-территори- альных группах (данные проекта 1000 геномов)				Promoter histone marks*	Enhancer histone marks*	DNase*	Motifs	GRASP QTL	Selected eQTL	dbSNP func annot
				Африка	Америка	Азия	Европа							
rs2165241	73929861	T	C	0,77	0,54	0,90	0,54	8	20	2	Arid5a, Foxa, Foxj2	4	2	intronic
rs4886776	73932655	G	A	0,12	0,26	0,51	0,33		12	5	GR, Hand1		2	intronic
rs893818	73936854	G	A	0,16	0,27	0,51	0,33		24	3			3	intronic

Примечание. ref — референсный аллель; alt — альтернативный аллель; Promoter histone marks — расположение полиморфизма в регионе промотора, Enhancer histone marks — расположение полиморфизма в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1; * — приведено количество органов и/или тканей, в которых данный полиморфизм проявляет эпигенетические эффекты; Motifs — расположение полиморфизма в регионе регуляторного мотива ДНК; GRASP QTL и Selected eQTL — данные о связи полиморфизма с экспрессией генов (указано количество значимых ассоциаций); dbSNP func annot — расположение полиморфизма в функциональном участке гена *LOXL1*.

скими заменами, их эпигенетические эффекты, ассоциации с экспрессией генов (eQTL) и альтернативным сплайсингом транскриптов генов (sQTL) [23, 24]. Для оценки функциональных эффектов полиморфизмов были использованы следующие базы данных: SIFT (<http://sift.jcvi.org/>) [25] и PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>) [26] (выявление миссенс-мутаций и оценка их предиктивного потенциала), HaploReg (v4.1) (<http://archive.broadinstitute.org/mammals/haploreg/>) [27] (изучение эпигенетических эффектов — рассматривалась модель Core 25-state model using 12 imputed marks), GTExportal (<http://www.gtexportal.org/>) [28] (связь SNPs с экспрессией генов и альтернативным сплайсингом транскриптов генов в различных органах и тканях). Следует отметить, что база данных свободного доступа GTExportal содержит материалы анализа транскрипции и альтернативного сплайсинга генов, полученные международным консорциумом в рамках проекта Genotype-Tissue Expression (GTEx) [28] (приведены результаты анализа РНК секвенсов из 49 различных органов и тканей, полученных от 838 индивидуумов; dbGaP Accession phs000424.v8.p2). Анализ ассоциации аллельных вариантов рассматриваемых полиморфных локусов с изменением аффинности мотивов ДНК к факторам транскрипции, оценка их связи с уровнем транскрипции генов и альтернативным сплайсингом транскриптов генов проводилась по методикам, представленным в ранее опубликованных работах [29–32]. Для установления связи полиморфизма гена *LOXL1* (референсного и альтернативного аллелей каждого изучаемого локуса) с экспрессией и альтернативным сплайсингом различных генов нами использовался представленный в онлайн-программе GTExportal показатель (коэффициент) линейной регрессии (β). Положительное значение этого коэффициента ($\beta > 0$) указывает на связь конкретного аллеля (альтернативного генетического варианта) с повышенной экспрессией/альтернативным сплайсингом данного гена, тогда как отрицательное значение коэффициента линейной регрессии ($\beta < 0$) свидетельствует о снижении уровня транскрипции/альтернативного сплайсинга гена при наличии у индивидуума альтернативного аллеля. В настоящем исследовании использовались данные об ассоциациях полиморфизма гена *LOXL1* с экспрессией и альтернативным сплайсингом генов при уровне статистической значимости $p < 8 \cdot 10^{-5}$ с учетом поправки на ложноположительные результаты $p_{FDR} < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Несинонимичные замены (nsSNP). Из трех рассматриваемых полиморфных локусов гена *LOXL1* несинонимичных SNP выявлено не было. Установлено, что с локусами rs4886776 и rs893818 гена *LOXL1* находится в сильном сцеплении полиморфизм rs1048661

($r^2=0,99$ и $r^2=0,98$ соответственно), который детерминирует замену аминокислоты Arg141Leu в полипептиде LOXL1. По базам данных PolyPhen-2, аминокислотная замена (prediction of functional effects of human nsSNPs) имеет предикторный класс «POSSIBLY DAMAGING» (PolyPhen-2 score — 0,914, чувствительность — 0,81, специфичность — 0,94), а в соответствии с базой данных SIFT (Sorting Tolerant From Intolerant) предикторный потенциал этой несинонимической замены оценивается как «DELETTERIOUS» (SIFT Score — 0,041, SIFT MEDIAN — 2,95).

Регуляторные эффекты (regSNP). Анализ эпигенетических эффектов трех полиморфных локусов гена *LOXL1* показал, что наиболее выраженные регуляторные эффекты проявляют полиморфные локусы rs2165241 и rs893818 гена *LOXL1* (см. табл. 2). Полиморфизм rs2165241 расположен в регионе гистонов, маркирующих промоторы в 8 тканях и энхансеры в 20 тканях, области гиперчувствительности к DNКазе-1 в двух тканях и регионе трех регуляторных мотивов ДНК (Arid5a, Foxa, Foxj2). Полиморфный локус rs893818 локализуется в эволюционно консервативном регионе, в области гиперчувствительности к DNКазе-1 в трех органах и регионе гистонов, маркирующих энхансеры в 24 тканях.

Согласно базе данных HaploReg (v4.1), аллель С rs2165241 снижает аффинность к факторам транскрипции Arid5a [различия между LOD scores аллелей С (alt) и Т (ref) составляют –6,1], Foxa [различия между LOD scores аллелей С (alt) и Т (ref) составляют –11,9] и Foxj2 [различия между LOD scores аллелей С (alt) и Т (ref) составляют –2,0]. Наряду с этим аллель А rs4886776 повышает аффинность к транскрипционным факторам GR [различия между LOD scores аллелей А (alt) и G (ref) составляют 1,8] и Hand1 [различия между LOD scores аллелей А (alt) и G (ref) составляют 11,9].

Влияние на транскрипцию генов (eQTL данные). Данные проекта Genotype-Tissue Expression свидетельствуют о значимом влиянии ($p < 8 \cdot 10^{-5}$; $p_{FDR} < 0,05$) на уровень транскрипции трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) изученных полиморфизмов гена *LOXL1*. Установлено, что аллель С rs2165241 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов ($\beta=0,21$; $p=2,30 \cdot 10^{-14}$; $p_{FDR} < 0,05$), периферической крови ($\beta=0,18$; $p=6,50 \cdot 10^{-6}$; $p_{FDR} < 0,05$), надпочечниках ($\beta=0,39$; $p=7,70 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} < 0,05$), кровеносных сосудах (аорте; $\beta=0,14$; $p=3,70 \cdot 10^{-5}$; $p_{FDR} < 0,05$), генов *LOXL1* и *LOXL1-AS1* в гипофизе ($\beta=0,37$; $p=1,30 \cdot 10^{-10}$; $p_{FDR} < 0,05$ и $\beta=0,43$; $p=2,50 \cdot 10^{-9}$; $p_{FDR} < 0,05$ соответственно). Аллель А rs4886776 также связан с повышенной экспрессией гена *LOXL1-AS1* в периферической крови ($\beta=0,21$; $p=7,40 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} < 0,05$), щитовидной железе ($\beta=0,17$; $p=3,50 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} < 0,05$), жировой ткани ($\beta=0,14$; $p=1,40 \cdot 10^{-4}$; $p_{FDR} < 0,05$), но при этом он ассоциирован с низкой транскрипцией гена *LOXL1* в культуре клеток фибробластов ($\beta=-0,22$;

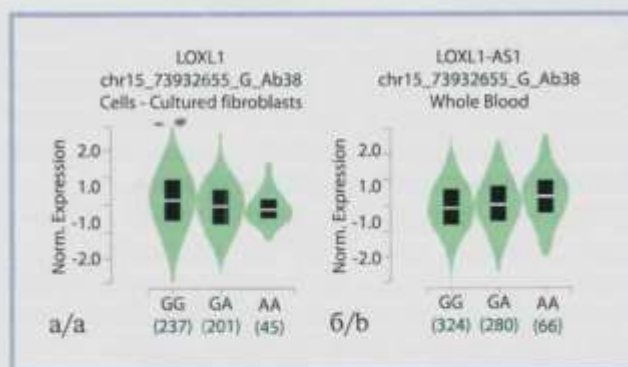


Рис. 1. Связь уровня транскрипции гена *LOXL1* в культуре клеток фибробластов (а) и гена *LOXL1-AS1* в периферической крови (б) с полиморфным локусом rs4886776 (<http://www.gtportal.org/>)

Fig. 1. Association of the level of transcription of the *LOXL1* gene in the culture of fibroblasts (a) and the *LOXL1-AS1* gene in peripheral blood (b) with the rs4886776 polymorphic locus (<http://www.gtportal.org/>).

$p=4,10 \cdot 10^{-13}$; $p_{FDR} < 0,05$) и кровеносных сосудах (аорта, артерии; $\beta = -0,13$ — $-0,15$; $p < 3,50 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} < 0,05$; рис. 1). Аналогично аллель А rs893818 ассоциирован с повышенной экспрессией гена *LOXL1-AS1* в периферической крови ($\beta = 0,21$; $p = 5,60 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} < 0,05$), щитовидной железе ($\beta = 0,17$; $p = 2,70 \cdot 10^{-7}$; $p_{FDR} < 0,05$), жировой ткани ($\beta = 0,13$; $p = 2,70 \cdot 10^{-4}$; $p_{FDR} < 0,05$) и низкой транскрипцией гена *LOXL1* в культуре клеток фибробластов ($\beta = -0,22$; $p = 4,00 \cdot 10^{-13}$; $p_{FDR} < 0,05$) и кровеносных сосудах (аорта, артерии; $\beta = -0,13$ — $-0,15$; $p < 3,20 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} < 0,05$; см. рис. 1).

Ассоциации с альтернативным сплайсингом транскриптов генов (sQTL данные). Установлена связь рассматриваемых нами полиморфных локусов гена *LOXL1* с уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*) во многих культурах клеток, тканях и органах, в том числе вовлеченных в механизмы развития глаукомы ($p < 8 \cdot 10^{-5}$; $p_{FDR} < 0,05$). При этом аллель С rs2165241 ассоциирован с более высоким уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов ($\beta = 0,60$; $p = 3,70 \cdot 10^{-19}$; $p_{FDR} < 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_16638), гипофизе ($\beta = 0,49$; $p = 4,90 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} < 0,05$; ID интрона — 73919383:73919838:clu_19772), кровеносных сосудах (аорта и коронарные артерии; $\beta = 0,57$; $p = 2,20 \cdot 10^{-16}$; $p_{FDR} < 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_18550 и $\beta = 0,48$; $p = 1,80 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} < 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_17318 соответственно), щитовидной железе ($\beta = 0,33$; $p = 2,00 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} < 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_22134), гена *LOXL1* в культуре клеток фибробластов ($\beta = 0,42$; $p = 2,00 \cdot 10^{-21}$; $p_{FDR} < 0,05$; ID интрона — 73942962:73947067:clu_16641) и других органах и тканях (рис. 2).

Аллели А rs4886776 и rs893818 также связаны с повышенным уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта гена *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов ($\beta = 0,40$; $p = 3,30 \cdot 10^{-9}$; $p_{FDR} < 0,05$;

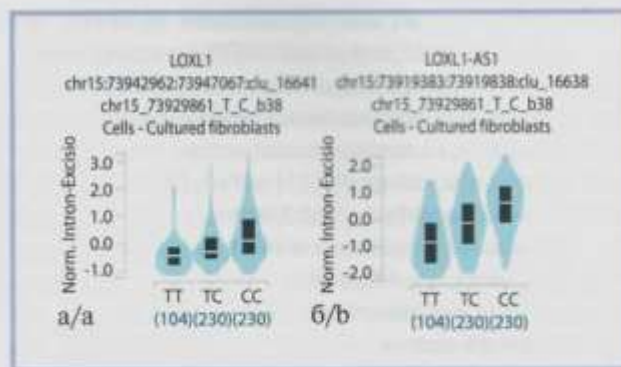


Рис. 2. Связь полиморфного локуса rs2165241 с альтернативным сплайсингом генов *LOXL1* (а) и *LOXL1-AS1* (б) в культуре клеток фибробластов (<http://www.gtportal.org/>).

Fig. 2. Association of the rs2165241 polymorphic locus with alternative splicing of the *LOXL1* (a) and *LOXL1-AS1* (b) genes in fibroblast cell culture (<http://www.gtportal.org/>).

ID интрона — 73919383:73919838:clu_16638 и $\beta = 0,45$; $p = 1,20 \cdot 10^{-9}$; $p_{FDR} < 0,05$, ID интрона — 73919383:73919838:clu_16638 соответственно; рис. 3), кровеносных сосудах (аорта; $\beta = 0,43$; $p = 2,10 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} < 0,05$; ID интрона — 73919383:73919838:clu_18550 и $\beta = 0,42$; $p = 2,80 \cdot 10^{-8}$; $p_{FDR} < 0,05$; ID интрона — 73919383:73919838:clu_18550 соответственно), гена *LOXL1* в различных органах и тканях (см. рис. 3).

Итак, согласно нашим данным, полиморфные локусы rs2165241, rs4886776, rs893818 гена *LOXL1* имеют значимый регуляторный потенциал, а также важное eQTL и sQTL-значение. Следует отметить, что три изученных нами полиморфизма гена *LOXL1* (rs2165241, rs4886776, rs893818) находятся на расстоянии 6 kb друг от друга, сцеплены между собой ($r^2 > 0,40$; $D' = 0,99$), и вследствие этого их функциональные эффекты могут «перекрываться». Сильно сцепленный с ними полиморфизм rs1048661 обуславливает аминокислотную замену Arg141Leu в полипептиде *LOXL1* с предикторным потенциалом «POSSIBLY DAMAGING» (по базе PolyPhen-2) и «DELETERIOUS» (по базе SIFT). Установлено, что исследуемые полиморфные локусы находятся в эволюционно консервативных регионах. Они локализованы в области гистонов, маркирующих промоторы и энхансеры, в регионе гиперчувствительности к ДНКазе-1 более чем в 20 различных органах и тканях, области взаимодействия с разными регуляторными белками и регионах большого количества регуляторных мотивов ДНК, ассоциированы с экспрессией и альтернативным сплайсингом трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-AS1*, *RP11-24D15.1*). Важно подчеркнуть, что свои функциональные эффекты (эпигенетические, eQTL, sQTL) эти локусы проявляют в патогенетически значимых для формирования глаукомы культурах клеток, органах и тканях, таких как эндокринные железы (щитовидная железа, надпочечники) и жировая ткань, кровеносные сосуды, периферическая кровь, фибробласты и др.

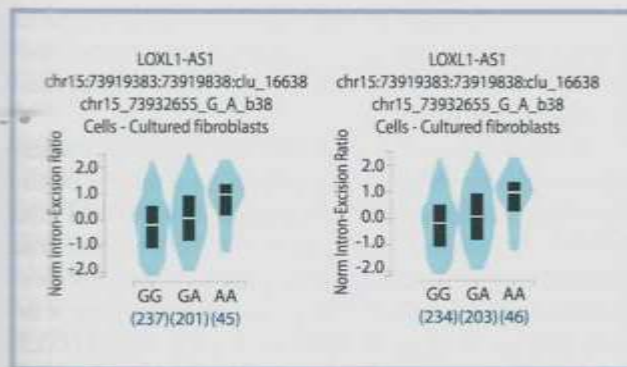


Рис. 3. Ассоциации полиморфных локусов rs4886776 (а) и rs893818 (б) с альтернативным сплайсингом гена *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов (<http://www.gtexportal.org/>).
Fig. 3. Associations of the polymorphic loci rs4886776 (a) and rs893818 (b) with alternative splicing of the *LOXL1-AS1* gene in fibroblast cell culture (<http://www.gtexportal.org/>).

Следует отметить, что, согласно результатам настоящего исследования, аллель С rs2165241 гена *LOXL1* (данные литературы указывают на протективное значение этого аллеля для развития глаукомы, ПЭГ и ПЭС без глаукомы в европейских популяциях [14, 19]) снижает аффинность к трем факторам транскрипции (Arid5a, Foxa, Foxj2), связан с более высоким уровнем экспрессии и альтернативного сплайсинга транскрипта генов *LOXL1* и *LOXL1-AS1* в культуре клеток фибробластов и в большинстве других ПОУГ-значимых органов и тканей (периферическая кровь, кровеносные сосуды, гипофиз и др.). Результаты нашего исследования *in silico* свидетельствуют, что аллель А rs4886776 гена *LOXL1* (по данным ранее проведенных полногеномных работ, являющийся фактором риска развития ПЭС в японской популяции и протективным фактором развития ПЭС у неапонского населения [18]), повышает аффинность к двум транскрипционным факторам (GR и Hand1), детерминирует высокий уровень альтернативного сплайсинга транскрипта генов *LOXL1* и *LOXL1-AS1* и оказывает разнонаправленное влияние на уровень экспрессии генов *LOXL1-AS1* (повышает) и *LOXL1* (снижает). Аналогично в соответствии с полученными нами результатами аллель А rs893818 (данные литературы свидетельствуют о протективной роли этого аллеля при развитии ПЭГ в японской популяции [15]) связан с повышенным уровнем альтернативного сплайсинга транскрипта генов *LOXL1* и *LOXL1-AS1* и оказывает разнонаправленное влияние на уровень транскрипции генов *LOXL1-AS1* (повышает) и *LOXL1* (снижает). Следует отметить, что установленные нами *in silico* значительные эпигенетические, eQTL и sQTL-эффекты полиморфных локусов rs2165241, rs4886776, rs893818 гена *LOXL1* могут являться медико-биологической основой их ассоциаций с глаукомой.

Мы обнаружили связь рассматриваемых полиморфизмов гена *LOXL1* с экспрессией гена *LOXL1-AS1* в органах и тканях, характеризующихся

выраженными гормон-продуцирующими функциями (щитовидная железа, надпочечники, жировая ткань). Полученные нами *in silico* результаты, указывающие на вовлеченность в патофизиологию глаукомы биологических механизмов, опосредованных органами и тканями эндокринной системы, согласуются с имеющимися данными литературы: ассоциация одного из полиморфизмов гена *LOXL1* (rs1048661) с транскрипционной активностью этого гена в жировой ткани была продемонстрирована G. Thorleifsson и соавт. [14] в ранее проведенном полногеномном исследовании глаукомы среди населения Исландии и Швеции. Общеизвестна значимая роль органов эндокринной системы в регуляции всех процессов жизнедеятельности организма, в том числе метаболических процессов (обмен углеводов, липидов и др.), играющих ключевую роль в патофизиологии глаукомы [2]. Наличие выраженных метаболических расстройств (например, таких как сахарный диабет, атеросклеротическое поражение сосудов и др.) является значимым фактором риска развития глаукомы [1, 2]. В полногеномном исследовании Y. Shiga и соавт. [33] в результате анализа GWAS данных из японского биобанка и расчета на их основе генетических корреляций установлены значимые генетические связи между сахарным диабетом 2-го типа и ПОУГ ($r^2=0,27\pm0,07$; $p_{FDR}=0,001$). При использовании метода менделевской рандомизации, позволяющего устанавливать причинно-следственные связи, в работе L. Shen и соавт. [34] при анализе генетических данных (учитывалось распределение 39 различных полиморфизмов, характеризующих генетические факторы сахарного диабета 2-го типа и связанных с ним фенотипов — ожирения, функции β -клеток, регуляции инсулина и других метаболических процессов) многочисленной когорты взрослых индивидуумов (выборка для исследования включала 69 685 человек, среди которых с ПОУГ было 3554) показано, что не только клинически выраженный сахарный диабет 2-го типа, но даже наличие дисрегуляции функции β -клеток (без манифестации сахарного диабета) существенно увеличивают риск развития ПОУГ (OR=2,53 и OR=5,26 соответственно). Основываясь на полученных результатах, авторы полагают, что метаболическая дисрегуляция (до постановки клинического диагноза эндокринного заболевания) может увеличивать риск развития ПОУГ.

Следует отметить, что одним из ключевых звеньев патофизиологии метаболических расстройств в организме является формирование окислительного стресса, развитие которого в различных структурах глаза (эндоплазматический ретикулум разных типов клеток и др.), согласно современным представлениям, играет важную роль в патогенезе глаукомы [35]. Считается, что воздействие свободных радикалов и других «компонентов» окислительного стресса может обуславливать развитие глаукомной оптиконейропатии [2]. В экспериментальной работе M.A. Hauser и соавт. [36] показано,

что экспрессия гена *LOXL1-AS1* значительно изменяется в ответ на окислительный стресс в эпителиальных клетках хрусталика человека и в ответ на циклический механический стресс в эндотелиальных клетках шлемовой канала у человека. Полученные в этом исследовании данные свидетельствуют о важной функциональной роли lncRNA *LOXL1-AS1* в клеточном стрессовом ответе, и авторы работы предполагают, что дисрегуляция ее экспрессии, которая может зависеть от полиморфных генетических вариантов, являющихся eQTL-значимыми для этого гена, играет ключевую роль в патогенезе ПЭС.

Согласно полученным нами *in silico* данным GWAS, значимые для глаукомы полиморфизмы гена *LOXL1* связаны с уровнем экспрессии и альтернативного сплайсинга генов *LOXL1*, *LOXL1-AS1* в кровеносных сосудах (аорта, артерии). Эти результаты согласуются с данными литературы по патофизиологии глаукомы [1, 2]. Сосудистая концепция развития заболевания занимает одно из центральных мест среди теорий возникновения ПОУГ [2]. Считается, что изменения сосудистого тонуса и дисфункция эндотелия сосудов могут приводить к нарушению гемодинамики глаза и вследствие этого предрасполагать к возникновению деструктивных изменений в структурах глаза, включая в первую очередь гибель аксонов ганглиозных клеток сетчатки [2]. Заболевания сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия и др.) являются известным фактором риска развития глаукомы [1]. Следует отметить имеющиеся в литературе данные о положительной генетической корреляции между ПОУГ и такими осложнениями сердечно-сосудистых заболеваний, как инфаркт миокарда ($r^2=0,20$; $p=0,02$) и ишемический инсульт ($r^2=0,27$; $p=0,04$) [33].

В нашей работе с использованием *in silico* инструментария показана ассоциация рассматриваемых полиморфных вариантов гена *LOXL1* с транскрипцией и альтернативным сплайсингом генов *LOXL1*, *LOXL1-AS1* в фибробластах. Фибробласты — это основной компонент соединительной ткани организма, обеспечивающий синтез коллагеновых и эластиновых волокон, протеогликанов и других элементов экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, роль которых в патофизиологии глаукомы в настоящее время не вызывает сомнений [37]. Содержание коллагена, архитектура его волокон, плотность их упаковки непосредственно определяют морфофункциональные (биомеханические) характеристики склеры и ее производного — решетчатой пластинки, играющей важную роль в развитии глаукомного процесса [2, 37]. В процессе формирования глаукомы снижается эластичность и возрастает жесткость решетчатой пластинки склеры, возникает ее деформация, приводящая к повреждению аксонов ганглиозных клеток сетчатки [2]. Вместе с тем вследствие нарушения структуры эластических волокон и появления микро-

фибриллярных отложений ухудшаются фильтрация и отток водянистой влаги через трабекулярную диафрагму, что также способствует развитию глаукомного процесса [2].

Одним из биологических механизмов, лежащих в основе ассоциаций GWAS-значимых полиморфных локусов rs2165241, rs4886776, rs893818 гена *LOXL1* с глаукомой, могут являться фенотипические эффекты сильно сцепленного с ними несинонимичного полиморфизма rs1048661, который приводит к замене аминокислоты Arg141Leu в полипептиде *LOXL1*. В работе U. Schlötzer-Schrehardt и соавт. [38] изучен материал различных тканей глаза — радужной оболочки, хрусталика, цилиарного тела — от 25 пациентов с ПЭС/ПЭГ и 25 индивидуумов из группы контроля, установлено уменьшение уровня экспрессии гена *LOXL1* в тканях глаза на 20% на каждый рискованный аллель полиморфизма rs1048661. Исследования в разных популяциях показали значимые ассоциации rs1048661 гена *LOXL1* с развитием ПЭС/ПЭГ [21, 39, 40] и ПОУГ [41]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что в этнически разных популяциях рискованное значение для ПЭС/ПЭГ имеют различные генетические варианты rs1048661 *LOXL1*: 141Arg — в европейских и южноафриканских популяциях, 141Leu — в восточноазиатских. В соответствии с этим, как отмечается в работе J.L. Wiggs и соавт. [42], полиморфизм rs1048661 гена *LOXL1* и детерминируемая им аминокислотная замена Arg141Leu в полипептиде *LOXL1* не являются причиной развития заболевания, а лишь, по-видимому, маркируют вовлеченность других, сильно сцепленных с ними полиморфных локусов, имеющих существенное влияние на экспрессию различных генов (например, *LOXL1-AS1*) и активность белков, значимых для развития глаукомы.

В работе F. Pasutto и соавт. [22] установлены «рисковые» и «нерисковые» для развития ПЭС 14-локусные гаплотипы гена *LOXL1* (в их состав входили и изучаемые нами rs2165241 и rs4886776) в итальянской и немецкой популяциях, показаны существенно более высокая частота «рискового» гаплотипа (64,7%) и значительно низкая встречаемость «нерискового» гаплотипа (5,8%) в тканях глаза у больных с ПЭС в сравнении с контрольной группой (21,2 и 27,6% соответственно). Также в этой работе установлено, что уровень экспрессии *LOXL1* во всех изученных тканях глаза (радужная оболочка, цилиарное тело, решетчатая пластинка) у индивидуумов с «рисковым» гаплотипом значительно (на 40—50%) снижен в сравнении с индивидуумами с «нерисковым» генотипом. Следует отметить, что в данной работе не выявлено ассоциаций между гаплотипами и уровнем тканевой экспрессии *LOXL1-AS1* [22].

Согласно материалам базы данных GeneCards: The Human Gene Database (<https://www.genecards.org/>), ген *LOXL1* (лизооксидаза пободная 1) кодирует белковый продукт, который необходим для образова-

ния и метаболизма эластических волокон и основных компонентов фибриллярных агрегатов. Он является ключевым в метаболизме внеклеточного матрикса и имеет важное значение на начальных стадиях аномального фиброгенеза в тканях. Повышение экспрессии гена *LOXL1* и соответственно увеличение продукции компонентов эластических волокон способствуют образованию аномально сшитых агрегатов в путях оттока внутриглазной жидкости, что приводит к нарушению ее оттока из глаза и повышению уровня внутриглазного давления [43]. Нарушение экспрессии гена *LOXL1* в различных тканях глаза (радужная оболочка, хрусталик, цилиарное тело) у пациентов с ПЭС/ПЭГ по сравнению с контрольной группой (повышение на ранних стадиях развития заболевания и снижение на ее поздних стадиях) установлено в работе U. Schlötzer-Schrehardt и соавт. [38].

Ген *LOXL1-ASI* определяет образование длинной некодирующей РНК (lncRNA), информация о которой записана на противоположной цепи, кодирующей ген *LOXL1* [36]. Данные литературы, посвященной lncRNA, свидетельствуют о том, что эти длинные некодирующие РНК имеют множественные биологические эффекты, играющие ключевую роль на различных этапах организации и реализации потока наследственной информации в организме. Они влияют на процессы метилирования ДНК и ремоделирования хроматина. Различные модификации гистонов опосредуют взаимодействие факторов транскрипции с регионами энхансеров, которые вовлечены в посттранскрипционную регуляцию [44, 45].

Заключение

В работе установлено важное функциональное значение GWAS-значимых для глаукомы полиморфных локусов rs2165241, rs4886776 и rs893818 гена *LOXL1*. Они демонстрируют существенные эпигенетические эффекты (влияют на аффинность к пяти факторам транскрипции, расположены в регионе промоторов и энхансеров, в области гиперчувствительности к ДНКазе-1), ассоциированы с экспрессией и альтернативным сплайсингом трех генов (*LOXL1*, *LOXL1-ASI*, *RP11-24D15.1*) в патогенетически значимых для формирования глаукомы культурах клеток, органах и тканях, сильно сцеплены с полиморфизмом rs1048661, который обуславливает замену аминокислоты Arg141Leu в полипептиде *LOXL1*. Эти медико-биологические эффекты данных полиморфных локусов могут лежать в основе их ассоциации с глаукомой. Полученные в работе результаты расширяют имеющиеся к настоящему времени представления о патогенетических механизмах формирования глаукомы.

Участие авторов:

Концепция и дизайн: Н.Е., М.Ч., И.П.

Сбор и обработка материала: Н.Е., М.Ч., И.П.

Написание текста: Н.Е., М.Ч.

Редактирование: М.Ч., Н.Е.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Егоров Е.А. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015.
Egorov EA. Nacional'noe rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuyushchih vrachej [National Guidelines for Glaucoma: For Medical Practitioners]. Egorov Eds EA., Astakhov Yu.S., Erichev V.P. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
- Елисеева Н.В., Чурносоев М.И. Этиопатогенез первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3):79-86.
Eliseeva NV, Churnosov MI. Etiopathogenesis of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(3):79-86. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma202013603179>
- Tham YC, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng CY. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.05.013>
- Liu Y, Allingham RR. Molecular genetics in glaucoma. *Exp Eye Res*. 2011; 93:331-339.
- Брежнев А.Ю., Баранов В.И., Иванов В.П., Куроедов А.В. Генетика псевдоэкзофоллиативного синдрома и псевдоэкзофоллиативной глаукомы: роль полиморфизмов гена *LOXL1*. *Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН*. 2012;(3):53-56.
Brezhnev AYU, Baranov VI, Ivanov VP, Kuroedov AV. Genetics of pseudo-exfoliative syndrome and pseudoexfoliative glaucoma: the role of *LOXL1* gene polymorphisms. *Glaukoma*. 2012;(3):53-56. (In Russ.).
- Aboobakar IF, Allingham RR. Genetics of exfoliation syndrome and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(4):43-56.
<https://doi.org/10.1097/IIO.000000000000042>
- Тикунова Е.В., Чурносоев М.И. Генетические исследования при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130(5):96-99.
Tikunova EV, Churnosov MI. Genetic studies in primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2014;130(5):96-99. (In Russ.).
- Кирилленко М.Ю., Тикунова Е.В., Сиротина С.С., Полоников А.В., Бушуева О.Ю., Чурносоев М.И. Изучение ассоциаций генетических полиморфизмов факторов роста с развитием первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(3):9-15.
Kirilenko MYu, Tikunova EB, Sirotnina SS, Polonikov AV, Bushueva OYu, Churnosov MI. Study of associations of genetic polymorphisms of growth factors with the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftalmologii*. 2017;133(3):9-15. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma.201713339-15>
- Tikunova E, Ovcharova V, Reshetnikov E, et al. Genes of tumor necrosis factors and their receptors and the primary open angle glaucoma in the population of central Russia. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(10):1490-1494.
- Sakurada Y, Mabuchi F. Genetic Risk Factors for Glaucoma and Exfoliation Syndrome Identified by Genome-wide Association Studies. *Curr Neuropharmacol*. 2018;16(7):933-941.
<https://doi.org/10.2174/1570159X15666170718142406>
- Свинарева Д.И. Вклад ген-генных взаимодействий полиморфных локусов матриксных металлопротеиназ в подверженность к первичной открытоугольной глаукоме у мужчин. *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2020;6(1):63-77.
Svinareva DI. The contribution of gene-gene interactions of polymorphic loci of matrix metalloproteinases to susceptibility to primary open-angle glaucoma in men. *Nauchnye rezult'aty biomeditsinskikh issledovaniy = Research Results in Biomedicine*. 2020;6(1):63-77. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18413/2658-6533-2020-6-1-0-6>

12. Eliseeva N, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornik V, Churnosov M. The LOXL1 gene polymorphisms candidate for exfoliation glaucoma are also associated with a risk for primary open-angle glaucoma in a Caucasian population of central Russia. *Mol Vis*. 2021;27:262-269. eCollection 2021.
13. Starikova D, Ponomarenko I, Reshetnikov E, Dvornik V, Churnosov M. Novel data about association of the functionally significant polymorphisms of the MMP-9 gene with exfoliation glaucoma in the Caucasian population of Central Russia [published online ahead of print, 2020 Oct 23]. *Ophthalmic Res*. 2020;10.1159/000512507. <https://doi.org/10.1159/000512507>
14. Thorleifsson G, Magnusson KP, Sulem P, et al. Common sequence variants in the LOXL1 gene confer susceptibility to exfoliation glaucoma. *Science*. 2007;317:1397-1400.
15. Nakano M, Ikeda Y, Tokuda Y, et al. Novel common variants and susceptible haplotype for exfoliation glaucoma specific to Asian population. *Sci Rep*. 2014;4:5340. <https://doi.org/10.1038/srep05340>
16. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018;27(8):1486-1496. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
17. Елисеева Н.В., Чурносов М.И. Полногеномные исследования первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):129-135.
18. Eliseeva NV, Churnosov MI. Genome-wide studies of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):129-135. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136051129>
19. Aung T, Ozaki M, Mizoguchi T, et al. A common variant mapping to CACNA1A is associated with susceptibility to exfoliation syndrome [published correction appears in Nat Genet. 2015;47(6):689]. *Nat Genet*. 2015;47(4):387-392. <https://doi.org/10.1038/ng.3226>
20. Zagajewska K, Piatkowska M, Goryea K, et al. GWAS links variants in neuronal development and actin remodeling related loci with pseudoexfoliation syndrome without glaucoma. *Exp Eye Res*. 2018;168:138-148. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.12.006>
21. Zanon-Moreno V, Zanon-Moreno L, Ortega-Azorin C, et al. Genetic polymorphism related to exfoliative glaucoma is also associated with primary open-angle glaucoma risk. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015;43(1):26-30. <https://doi.org/10.1111/ceo.12367>
22. Chen L, Jia L, Wang N, et al. Evaluation of LOXL1 polymorphisms in exfoliation syndrome in a Chinese population. *Mol Vis*. 2009;15:2349-2357.
23. Pasutto F, Zenkel M, Hoja U, et al. Pseudoexfoliation syndrome-associated genetic variants affect transcription factor binding and alternative splicing of LOXL1. *Nat Commun*. 2017;8:15466. <https://doi.org/10.1038/ncomms15466>
24. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Altuchova O, et al. Association of genetic polymorphisms with age at menarche in Russian women. *Gene*. 2019;(686):228-236.
25. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2020;41(5):943-956. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2020.04.016>
26. Kumar P, Henikoff S, Ng PC. Predicting the effects of coding non-synonymous variants on protein function using the SIFT algorithm. *Nat Protoc*. 2009;4(7):1073-1081.
27. Adzhubei IA, Schmidt S, Peshkin L, et al. A method and server for predicting damaging missense mutations. *Nature Methods*. 2010;7(4):248-249. <https://doi.org/10.1038/nmeth0410-248>
28. Ward LD, Kellis M. HaploReg v4: systematic mining of putative causal variants, cell types, regulators and target genes for human complex traits and disease. *Nucleic Acids Res*. 2016;44(D1):877-881.
29. GTEx Consortium. The GTEx Consortium atlas of genetic regulatory effects across human tissues. *Science*. 2020;369(6509):1318-1330. <https://doi.org/10.1126/science.aaz1776>
30. Пономаренко И.В., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфные локусы гена LHCGR, ассоциированные с развитием миомы матки. *Акушерство и гинекология*. 2018;10:86-91.
31. Ponomarenko IV, Polonikov AV, Churnosov MI. Polymorphic LHCGR gene loci associated with the development of uterine fibroids. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2018;10:86-91. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2018.10.86-91>
32. Пономаренко И.В., Решетников Е.А., Полоников А.В., Чурносов М.И. Полиморфный локус rs314276 гена LIN28B ассоциирован с возрастом менархе у женщин Центрального Черноземья России. *Акушерство и гинекология*. 2019;(2):98-104.
33. Ponomarenko IV, Reshetnikov EA, Polonikov AV, Churnosov MI. The polymorphic locus rs314276 of the LIN28B gene is associated with the age of menarche in women of the Central Black Earth Region of Russia. *Akusherstvo i Ginekologiya = Obstetrics and Gynecology*. 2019;(2):98-104. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/aig.2019.2.98-104>
34. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with endometrial hyperplasia. *Gene*. 2020;757:144933. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.144933>
35. Ponomarenko I, Reshetnikov E, Polonikov A, et al. Candidate genes for age at menarche are associated with uterine leiomyoma. *Front Genet*. 2021;11:512940. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.512940>
36. Shiga Y, Akiyama M, Nishiguchi KM, et al. Genome-wide association study identifies seven novel susceptibility loci for primary open-angle glaucoma. *Hum Mol Genet*. 2018;27(8):1486-1496. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddy053>
37. Shen L, Walter S, Melles RB, Glymour MM, Jorgenson E. Diabetes Pathology and Risk of Primary Open-Angle Glaucoma: Evaluating Causal Mechanisms by Using Genetic Information. *Am J Epidemiol*. 2016;183(2):147-155. <https://doi.org/10.1093/aje/kwv204>
38. Rozpedek-Kamińska W, Wojtczak R, Szaflik JP, Szaflik J, Majsterek I. The Genetic and Endoplasmic Reticulum-Mediated Molecular Mechanisms of Primary Open-Angle Glaucoma. *Int J Mol Sci*. 2020;21(11):4171. <https://doi.org/10.3390/ijms21114171>
39. Hauser MA, Aboobakar IF, Liu Y, et al. Genetic variants and cellular stressors associated with exfoliation syndrome modulate promoter activity of a lncRNA within the LOXL1 locus. *Hum Mol Genet*. 2015;24(22):6552-6563. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddv347>
40. Свинаяре Д.И., Чурносов М.И. Роль матриксных металлопротеиназ в патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):146-150.
41. Svinareva DI, Churnosov MI. The role of metalloproteinases in the development of primary open-angle glaucoma. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(4):146-150. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041146>
42. Schlötzer-Schrehardt U, Pasutto F, Sommer P, et al. Genotype-correlated expression of lysyl oxidase-like 1 in ocular tissues of patients with pseudoexfoliation syndrome/glaucoma and normal patients. *Am J Pathol*. 2008;173(6):1724-1735. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2008.080535>
43. Panoutsopoulos AA, Gartaganis VS, Giannakopoulos MP, Goumas PD, Anastassiou ED, Gartaganis SP. Lysyl oxidase-like 1 polymorphisms in a southwestern Greek cataract population with pseudoexfoliation syndrome. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:161-166. <https://doi.org/10.2147/OPHT.S90789>
44. Yaz Y, Yıldırım N, Aydın Yaz Y, Çilingir O, Yüksel Z, Mutlu F. Three Single Nucleotide Polymorphisms of LOXL1 in a Turkish Population with Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. *Turk J Ophthalmol*. 2018;48(5):215-220. <https://doi.org/10.4274/tjo.83797>
45. Wu M, Zhu XY, Ye J. Associations of polymorphisms of LOXL1 gene with primary open-angle glaucoma: a meta-analysis based on 5,293 subjects. *Mol Vis*. 2015;21:165-172.
46. Wiggs JL, Pasquale LR. Expression and regulation of LOXL1 and elastin-related genes in eyes with exfoliation syndrome. *J Glaucoma*. 2014;23(8 suppl 1):62-63. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000124>
47. Schlötzer-Schrehardt U, Zenkel M. The role of lysyl oxidase-like 1 (LOXL1) in exfoliation syndrome and glaucoma. *Exp Eye Res*. 2019;189:107818. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2019.107818>
48. Sun M, Kraus WL. From Discovery to Function: The Expanding Roles of Long NonCoding RNAs in Physiology and Disease. *Endocr Rev*. 2015;36:25-64.
49. Schmitz SU, Grote P, Herrmann BG. Mechanisms of long noncoding RNA function in development and disease. *Cell Mol Life Sci*. 2016;73:2491-2509.

Поступила 24.02.2021

Received 24.02.2021

Принята к печати 29.04.2021

Accepted 29.04.2021

Экспериментальное обоснование эффективности пирфенидона в предотвращении рубцового зарастания искусственного соустья после дакриоцисториностомии

© Е.Л. АТЬКОВА¹, А.А. ФЕДОРОВ¹, А.Ф. АСТРАХАНЦЕВ², Д.А. РЕЙН¹, Н.Н. КРАХОВЕЦКИЙ¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

²ЧУЗ «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одна из основных причин неблагоприятного исхода дакриоцисториностомии (ДЦР) — рубцовое зарастание дакриостомы. Поиск эффективного метода предотвращения данного исхода остается одним из основных направлений исследований в дакриологии. Эффективность широко распространенных в настоящее время методик ставится рядом исследователей под сомнение. Низкомолекулярный препарат пирфенидон показал высокую антифибротическую эффективность и низкую токсичность в предшествующем исследовании *in vitro*, однако его применение при ДЦР до настоящего времени не было изучено *in vivo*.

Цель исследования. Экспериментальное обоснование эффективности пирфенидона в предотвращении рубцового зарастания искусственного соустья после ДЦР.

Материал и методы. В исследование были включены 18 кроликов породы шиншилла, разделенных на три группы, которым выполняли ДЦР по модифицированной методике. На завершающем этапе операции кроликам 1-й группы вводили 1 мл пирфенидона в концентрации 0,15 мг/мл, кроликам 2-й группы — 0,3 мг/мл, кроликам 3-й группы препарат не вводили. Выведение животных из эксперимента осуществляли на 7-й (6 кроликов), 14-й (6 кроликов) и 28-й (6 кроликов) день послеоперационного периода. Проходимость слезоотводящих путей оценивали *in vivo* при помощи промывания и морфологически после выхода из эксперимента. Полученные образцы тканей исследовали гистологически методом для выявления признаков фиброза.

Результаты. Из 18 выполненных ДЦР неблагоприятный результат наблюдали только в четырех случаях — у кроликов 3-й группы, выведенных из эксперимента на 14-й и 28-й день после операции. При гистологическом исследовании более выраженные фибротические изменения наблюдали у кроликов 3-й группы. Кроме того, у кроликов 1-й и 2-й групп не наблюдали местных и системных побочных эффектов применения препарата.

Заключение. Пирфенидон продемонстрировал выраженный антифибротический эффект на экспериментальной модели ДЦР у кроликов и низкую токсичность, что обуславливает необходимость продолжения исследования применения данного препарата при ДЦР.

Ключевые слова: дакриоцисториностомия, зарастание соустья, дакриостома, пирфенидон, антифибротическая терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Атькова Е.Л. — <https://orcid.org/0000-0001-9875-6217>

Федоров А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-4780-4754>

Астраханцев А.Ф. — <https://orcid.org/0000-0002-6385-0745>

Рейн Д.А. — e-mail: illefarn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0868-3876>

Краховецкий Н.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-3247-8418>

Автор, ответственный за переписку: Рейн Д.А. — e-mail: illefarn@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Атькова Е.Л., Федоров А.А., Астраханцев А.Ф., Рейн Д.А., Краховецкий Н.Н. Экспериментальное обоснование эффективности пирфенидона в предотвращении рубцового зарастания искусственного соустья после дакриоцисториностомии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):31–39. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705131>

Experimental investigation of the efficacy of pirfenidone in prevention of ostium cicatricial closure after dacryocystorhinostomy

© E.L. ATKOVA¹, A.A. FEDOROV¹, A.F. ASTRAKHANTSEV², D.A. REIN¹, N.N. KRAKHOVETSKIY¹

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²Central Clinical Hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia

ABSTRACT

One of the main reasons of failure of dacryocystorhinostomy (DCR) is cicatricial closure of the ostium. Finding a way to prevent this outcome remains one of the leading aims of research in dacryology. The effectiveness of the most widespread methods is often considered contradictory by various researchers. Pirfenidone is a small-molecule agent that demonstrated good antifibrotic effect and low toxicity in previous *in vitro* research. There haven't been any *in vivo* studies of its intraoperative use in DCR.

Purpose — to determine the *in vivo* efficacy of pirfenidone in prevention of ostium cicatricial closure following dacryocystorhinostomy in an animal experiment.

Material and methods. The study was conducted on 18 Chinchilla rabbits. They were divided into 3 groups and each animal underwent modified dacryocystorhinostomy. On the final stage of surgery rabbits of group 1 were injected 1 ml of 0.15 mg/ml pirfenidone solution, rabbits of group 2 — 0.3 mg/ml pirfenidone solution. No injections were performed in group 3. Animals were terminated on days 7 (6 rabbits), 14 (6 rabbits) and 28 (6 rabbits) following surgery. Lacrimal stoma patency was evaluated *in vivo* by irrigation, and morphologically postmortem. Tissue samples obtained from the stoma area were examined histologically for signs of fibrosis.

Results. Failure of dacryocystorhinostomy was observed in 4 out of 18 cases: all rabbits of group 3 terminated on days 14 and 28. The most pronounced morphological signs of fibrosis were also noted in group 3. No topical or systemic adverse effects of the medication were observed in groups 1 and 2.

Conclusion. Pirfenidone demonstrated high antifibrotic efficacy and low toxicity in experimental dacryocystorhinostomy in rabbits. These results provide grounds for further research into the use of pirfenidone in dacryocystorhinostomy.

Keywords: dacryocystorhinostomy, ostium closure, lacrimal stoma, dacryostoma, pirfenidone, antifibrotic therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Atkova E.L. — <https://orcid.org/0000-0001-9875-6217>

Fedorov A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-4780-4754>

Astrakhansev A.F. — <https://orcid.org/0000-0002-6385-0745>

Rein D.A. — e-mail: illefarn@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0868-3876>

Krakhovetskiy N.N. — <https://orcid.org/0000-0002-3247-8418>

Corresponding author: Rein D.A. — e-mail: illefarn@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Atkova EL, Fedorov AA, Astrakhansev AF, Rein DA, Krakhovetskiy NN. Experimental investigation of the efficacy of pirfenidone in prevention of ostium cicatricial closure after dacryocystorhinostomy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5):31–39. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705131>

Несмотря на то что современные технологии лечения пациентов с нарушением проходимости слезоотводящих путей (СОП) и дакриоциститом в настоящее время достигли высокого уровня, положительный результат дакриоцисториностомии (ДЦР) — операции, направленной на создание искусственного соустья (дакриостомы) между полостью слезного мешка и средним носовым ходом, — по данным S. Leong и соавт. [1], проанализировавших результаты 73 научных работ, наблюдают в 65–100% случаев после вмешательства с наружным доступом и в 84–94% случаев с эндоназальным доступом. Таким образом, проблема повышения результативности ДЦР и предупреждения рецидива после нее по-прежнему является актуальной.

Известно, что одна из основных причин неудачного исхода ДЦР — избыточное рубцевание дакриостомы [2]. В таких случаях образование рубцовой ткани приводит к закрытию просвета дакриостомы и рецидиву заболевания [3]. Считается, что наиболее важную роль в данном процессе играет особый тип клеток, сочетающих в себе секреторную активность фибробластов и сократительную способность гладких миоцитов и называемых миофибробластами [4].

С целью предотвращения этого исхода были предложены ряд методик, таких как интубация дакриостомы силиконовыми лагримальными имплантатами [5–7], модификации техники формирования дакриостомы при оперативном вмешательстве [8–11] и применение Митомидина С интраопераци-

онно [12–14]. Тем не менее большинство перечисленных методов не обладают достаточной результативностью в предотвращении рубцевания, а эффективность некоторых из них ставится рядом авторов под сомнение [7, 11, 13–16]. Поэтому поиск новых методов предотвращения избыточного рубцевания соустья после проведенной ДЦР остается основной задачей современной дакриологии.

Пирфенидон — антифибротический низкомолекулярный препарат, механизм действия которого основан на угнетении экспрессии ряда ключевых медиаторов фиброза [17, 18]. Препарат показал высокую эффективность в терапии идиопатического легочного фиброза [19]. В исследованиях ряда авторов пирфенидон оказывал выраженный антифибротический эффект при использовании в качестве средства адъювантной терапии при антиглаукомной хирургии [20], при лечении фибротической стадии эндокринной офтальмопатии [21], при хирургии птеригиума для предотвращения рецидива [22]. Однако антифибротическое действие пирфенидона при ДЦР до настоящего времени изучено не было. В предшествующей работе [23] нами были выявлены высокая антифибротическая эффективность и низкая токсичность препарата при исследовании на клеточной культуре фибробластов слизистой оболочки полости носа.

Цель исследования — экспериментальное обоснование эффективности пирфенидона в предотвращении рубцового зарастания искусственного соустья после ДЦР.

Материал и методы

Исследование применения препарата «Пирфенидон» на экспериментальной модели ДЦР у кроликов было проведено на базе Центрального вивария ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет) в соответствии с международными рекомендациями по работе с лабораторными животными, Стокгольмской декларацией о гуманном обращении с лабораторными животными и одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «НИИ глазных болезней». В исследовании были использованы 18 кроликов-самцов породы шиншилла массой от 2 до 2,5 кг (18 СОП). Лабораторные животные были размещены в индивидуальных клетках с циклом смены дня и ночи, равным 12 ч, их кормление осуществляли *ad libitum*. До начала исследования все животные проходили акклиматизацию в течение 1 нед.

Обезболивание осуществляли следующим образом: для премедикации за 15 мин до введения средства для наркоза использовали 0,1% раствор атропина сульфата («Дальхимфарм», Россия) из расчета 0,04 мг/кг подкожно, далее выполняли внутримышечную инъекцию тилетамина гидрохлорида в сочетании с золазепамом гидрохлоридом (Золетил 100, Virbac Sante Animale, Франция) из расчета 10 мг/кг, для местной инфильтрационной анестезии использовали 0,5% раствор лидокаина гидрохлорида («Мосхимфармпрепараты им. Н.А. Семашко», Россия), в конъюнктивный мешок инстиллировали 0,5% раствор проксиметакаина гидрохлорида (Алкаин, Alcon-Couvreur N.V. S.A., Бельгия).

Всем кроликам оперативное вмешательство проводили с одной стороны — слева.

ДЦР выполняли под эндоскопическим контролем. После наступления анестезии зондировали нижний слезный канал коническими зондами Зихеля возрастающего диаметра. Дакриостому формировали с помощью специального трепана (рис. 1).

Для получения необходимой концентрации препарата пирфенидон разводили дистиллированной водой, нагревая получившийся раствор до 60 °С в течение 30 мин на водяной бане. В эксперименте были использованы концентрации препарата 0,15 и 0,3 мг/мл. Инъекцию 1 мл получившегося раствора осуществляли специальной иглой в пять точек (по 0,2 мл в каждую точку) по краям сформированной дакриостомы (рис. 2).

Животным контрольной группы инъекции не выполняли.

На завершающем этапе операции проводили промывание СОП 5 мл 0,9% раствора натрия хлорида через нижний слезный канал. В конъюнктивный мешок инстиллировали 0,25% раствор хлорамфеникола.

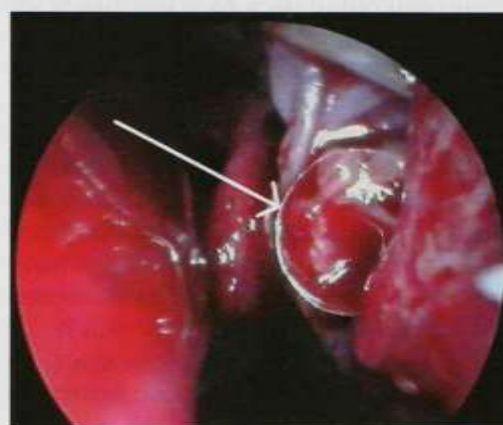
В соответствии с использованной дозой пирфенидона экспериментальные животные были разделены на три группы:

- 1-й группе ($n=6$; 6 СОП) пирфенидон вводили в концентрации 0,15 мг/мл;
- 2-й группе ($n=6$; 6 СОП) пирфенидон вводили в концентрации 0,3 мг/мл;
- 3-й группе (контрольная; $n=6$; 6 СОП) препарат не вводили.

До и после оперативного вмешательства (на 1, 3, 7, 14, 28-й день) оценивали проходимость СОП, промывая их 0,9% раствором натрия хлорида в условиях топической анестезии 0,5% раствором проксиметака-



a/a



б/б

Рис. 1. Этапы эндоназальной эндоскопической ДЦР у кролика.

а — вид трепана, проведенного в полость носа через нижний слезный канал; б — эндоскопическая картина сформированной дакриостомы с введенным в нее трепаном (указан стрелкой).

Fig. 1. Stages of endonasal endoscopic DCR in a rabbit.

а — the trephine inserted into the nasal cavity through the inferior lacrimal canaliculus; б — endoscopic picture of the formed lacrimal stoma with the trephine inserted (indicated by arrow).



Рис. 2. Эндоскопическая картина этапа введения пирфенидона в область дакриостомы (игла указана стрелкой).

Fig. 2. Endoscopy image taken during the stage of injecting pirfenidone into the stoma area (the needle is indicated by arrow).

ина гидрохлорида (Алканн, Alcon-Souventeur N.V. S.A., Бельгия). Исход хирургического лечения признавали неудачным, если развивалась непроходимость СОП при промывании или закрытии просвета дакриостомы рубцовой тканью, выявленная при осмотре материала после вывода животного из эксперимента.

Вывод животных из эксперимента осуществляли на 7-й ($n=6$), 14-й ($n=6$) и 28-й день ($n=6$): по два кролика (два СОП) из каждой группы. Для этого в краевую ушную вену вводили избыточное количество раствора тиопентала натрия. Наступление смерти фиксировали по остановке дыхания и сердечной деятельности, отсутствию рефлексов.

Для получения материала из области дакриостомы выполняли горизонтальный распил носовой перегородки вдоль крыши носа до заднего края наружного носа, получившийся лоскут откидывали назад, частично удаляли носовые раковины для обнажения области дакриостомы. Для облегчения ориентирования в дакриостому вводили зонд, проводя его через слезный каналец (рис. 3). Материал, полученный путем выпиливания из области дакриостомы вокруг зонда, немедленно фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина ($pH\ 7,0 \pm 0,2$) и передавали для гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследования.

Далее полученный материал продолжали фиксировать в течение 24 ч в 10% растворе нейтрального формалина ($pH\ 7,0 \pm 0,2$). Фрагменты ткани после обезживания в гистопроцессоре карусельного типа STP120 (Thermo Fisher Scientific, Германия) заливали в парафин в модульной системе заливки TES-99 (Medite, Германия). Гистологические срезы толщиной 4 мкм изготавливали на ротационном микротоме HM340E (Microm GmbH, Германия), окрашивали гематоксилином и эозином в автомате



Рис. 3. Обнаженная полость носа кролика после горизонтального распила и откидывания лоскута.

Пуговчатый зонд Боумена проведен через слезный каналец в полость носа через дакриостому (указан стрелкой).

Fig. 3. Exposed nasal cavity of the rabbit after horizontal cut and flap elevation. Bowman probe is passed through the lacrimal canalculus into the nasal cavity through the stoma (indicated by arrow).

для окрашивания срезов HMS 70 (Thermo Fisher Scientific, Германия) [24].

Для ИГХ-исследования было использовано коммерческое моноклональное антитело Actin, Smooth Muscle (клон 1A4) фирмы Cell Marque (США) в разведении 1:400. Срезы для ИГХ-исследования толщиной 4 мкм наносили на высокоадгезивные стекла, высушивали в течение 2 ч при температуре 58 °C, затем 18 ч при температуре 37 °C. Восстановление антигенной активности проводили в водяной бане WB-4MS (BioSan, Латвия) в Target Retrieval Solution pH 6 (Dako Denmark A/S, Дания). Дальнейшие операции с препаратами выполняли во влажной камере Slide Master (Bio-Optica Milano SpA, Италия). Инактивацию эндогенной пероксидазной активности осуществляли посредством инкубирования с блокирующим раствором (Dako Denmark A/S, Дания) в течение 15 мин. Инкубацию с первичными антителами проводили при температуре 4–8 °C в течение 18 ч. Далее следовала инкубация со вторичными антителами системы детекции REAL EnVision Detection System, Peroxidase/DAB+, Rabbit/Mouse (Dako Denmark A/S, Дания) в течение 30 мин при комнатной температуре, с последующей двукратной инкубацией с диаминбензидином в хромогенном растворе в течение 3 мин при комнатной температуре. После каждого этапа обработки антителами срезы промывали в фосфатном солевом буфере (Cell Marque, США). На последнем этапе препараты докрашивали гематоксилином Майера (Dako Denmark A/S, Дания) и заключали в синтетическую смолу Shandon-Mount (Thermo Fisher Scientific,

Германия). Также были проведены реакции в положительных и отрицательных контролях.

Гистологические и ИГХ-срезы анализировали, используя микроскоп AxioImager Z1 (Carl Zeiss AG, Германия). Фотосъемку осуществляли при помощи камеры AxioCam (Carl Zeiss AG, Германия) с последующей обработкой изображений в программе AxiVision, version 4.7 (Carl Zeiss AG, Германия). При морфологическом анализе оценивали состояние поверхностного эпителия слизистой оболочки полости носа области дакриостомы, наличие, характер и состав инфильтратов собственной пластинки слизистой оболочки, наличие и степень выраженности субэпителиального фиброза, наличие и выраженность плоскоклеточной (сквамозной) метаплазии поверхностного эпителия. Среднее количество α -SMA-позитивных клеточных элементов на 1 мм² вычисляли на основании подсчета в нескольких полях зрения для каждого образца.

Ввиду того что позитивное окрашивание по α -SMA характерно как для миофибробластов, так и для ряда клеток, наблюдаемых в гистологических срезах слизистой оболочки полости носа в норме (например, гладких миоцитов сосудистой стенки), подсчет α -SMA-позитивных клеточных элементов проводили на отдалении от крупных сосудов, а также использовали усредненные показатели подсчета в нескольких полях зрения.

Статистический анализ полученных данных выполнен с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics v23 (IBM Corporation, США). Для определения характера распределения в выборке использовали критерии Колмогорова—Смирнова и Лиллиефорса для нормального распределения. Распределение считали отличным от нормального при $p < 0,05$, в противном случае оно считалось нормальным. Для определения корреляционных зависимостей между значениями выборок использовали критерии U-теста Манна—Уитни. Статистические гипотезы принимали как значимые при $p < 0,05$. Количественные данные представлены в виде средних значений $\pm$ стандартное отклонение ($M \pm SD$).

Результаты

Из 18 включенных в эксперимент животных (18 СОП) положительный результат оперативного вмешательства на момент вывода из эксперимента

наблюдали у всех животных, получавших инъекции пирфенидона в концентрациях 0,15 и 0,3 мг/мл ($n=12$; 12 СОП) вне зависимости от времени вывода из эксперимента, а также у двух кроликов (два СОП) контрольной группы, выведенных из эксперимента на 7-й день после оперативного вмешательства, — 77,7% случаев ($n=14$; 14 СОП).

У четырех кроликов контрольной группы (четыре СОП), выведенных из эксперимента на 14-й и 28-й день (по два кролика, два СОП соответственно) после оперативного вмешательства, наблюдали неблагоприятный исход ДЦР (22,3% случаев), связанный с рубцовым заращением дакриостомы в промежутке между 7-м и 28-м днем послеоперационного наблюдения (по данным промывания СОП).

При гистологическом исследовании образцов слизистой оболочки полости носа области дакриостомы, полученных от лабораторных животных, во всех образцах были выявлены явления фиброза, наиболее выраженные в 3-й (контрольной) группе животных на 14-й и 28-й день после ДЦР, протекавшие на фоне воспалительной инфильтрации, особенно заметной в образцах, полученных у животных всех групп на 7-й день после хирургического вмешательства. В изучаемом материале лабораторных животных 1-й группы на 7-й день после хирургического вмешательства отмечали наиболее выраженную воспалительную инфильтрацию. На 14-й день ослаблению воспалительной инфильтрации сопутствовало появление фибробластов в умеренном количестве. На 28-й день было выявлено дальнейшее ослабление воспалительной инфильтрации и отсутствие выраженного фиброза (рис. 4). В изучаемом материале лабораторных животных 2-й группы гистологическая картина на 7, 14, 28-й день после хирургического вмешательства была идентична гистологической картине изучаемого материала лабораторных животных 1-й группы (рис. 5). В изучаемом материале лабораторных животных 3-й (контрольной) группы на 7-й день после хирургического вмешательства гистологическая картина изучаемого материала была аналогична таковой лабораторных животных 1-й и 2-й групп. На 14-й и 28-й дни ослаблению воспалительной инфильтрации сопутствовала массивная инфильтрация ткани α -SMA-позитивными клеточными элементами (рис. 6, рис. 7).

В таблице представлены средние значения количества клеточных элементов, положительно окра-

Количественная характеристика миофибробластной инфильтрации в образцах, полученных от лабораторных животных
Quantitative characteristics of myofibroblast infiltration in the specimen obtained from laboratory animals

Группа животных	Среднее количество α -SMA-позитивных клеточных элементов	Стандартное отклонение	Число неблагоприятных исходов ДЦР
1-я ($n=6$)	4811,83	357,56	0
2-я ($n=6$)	4216,67	90,65	0
3-я (контрольная; $n=6$)	6735,00	941,41	4 (66,6%)

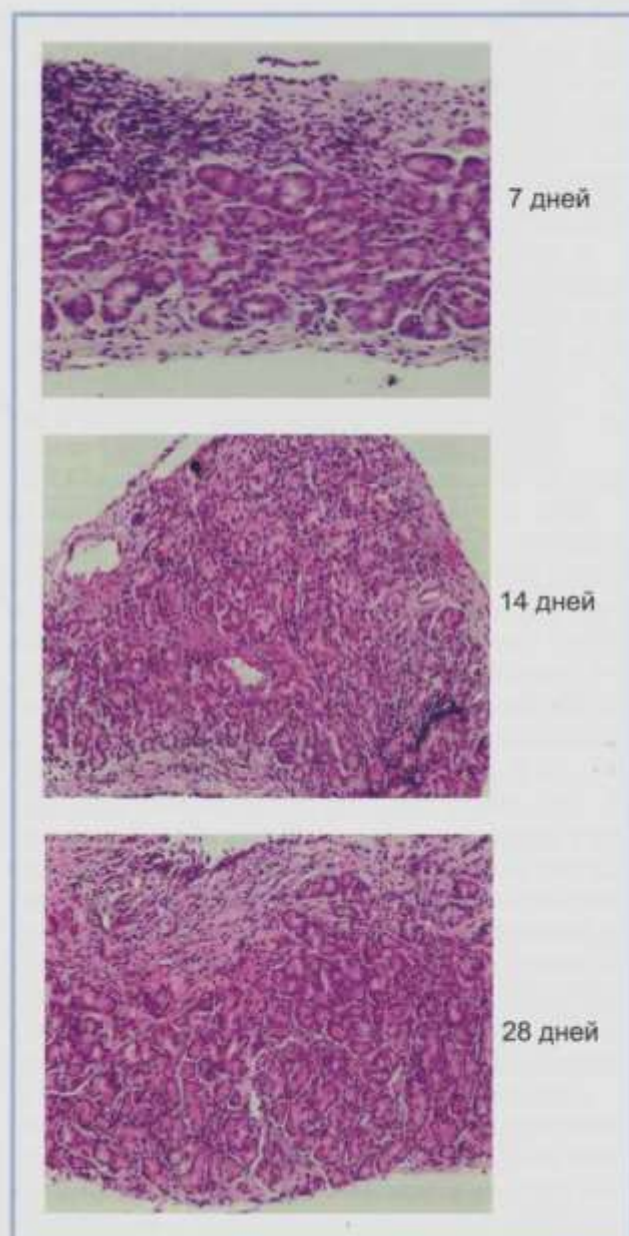


Рис. 4. Гистологические образцы, полученные у лабораторных животных 1-й группы на разных этапах послеоперационного периода.

Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 4. Histological specimen obtained from laboratory animals of group 1 at various times after surgery.

Stained with hematoxylin and eosin.

шенных по α -SMA, в образцах, полученных от лабораторных животных.

Количественная характеристика миофибробластной инфильтрации статистически значимо различалась между 1-й и 2-й группами животных, а также между ними и контрольной группой животных ($p < 0,05$). Средние значения количества α -SMA-позитивных клеточных элементов в образцах также различались в зависимости от времени их получения, достигая пика на 14-й день после вмешательства.

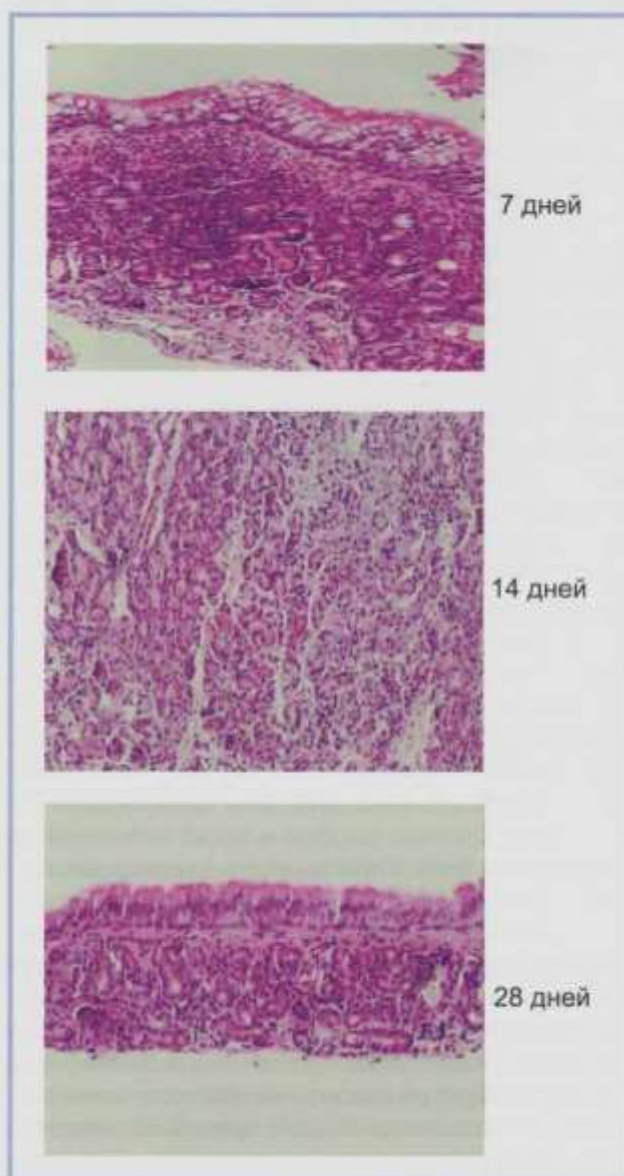


Рис. 5. Гистологические образцы, полученные у лабораторных животных 2-й группы на разных этапах послеоперационного периода.

Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 5. Histological specimen obtained from laboratory animals of group 2 at various times after surgery.

Stained with hematoxylin and eosin.

ства, что было особенно выражено в контрольной группе животных (рис. 8).

Обсуждение

В исследовании была проведена оценка влияния низкомолекулярного препарата «Пирфенидон» на исход хирургического вмешательства на экспериментальной модели ДЦР у кроликов. Полученные данные свидетельствуют о выраженном ингибирующем эффекте препарата по отношению к процессу рубцевания, подтвержденном на морфологическом уровне.

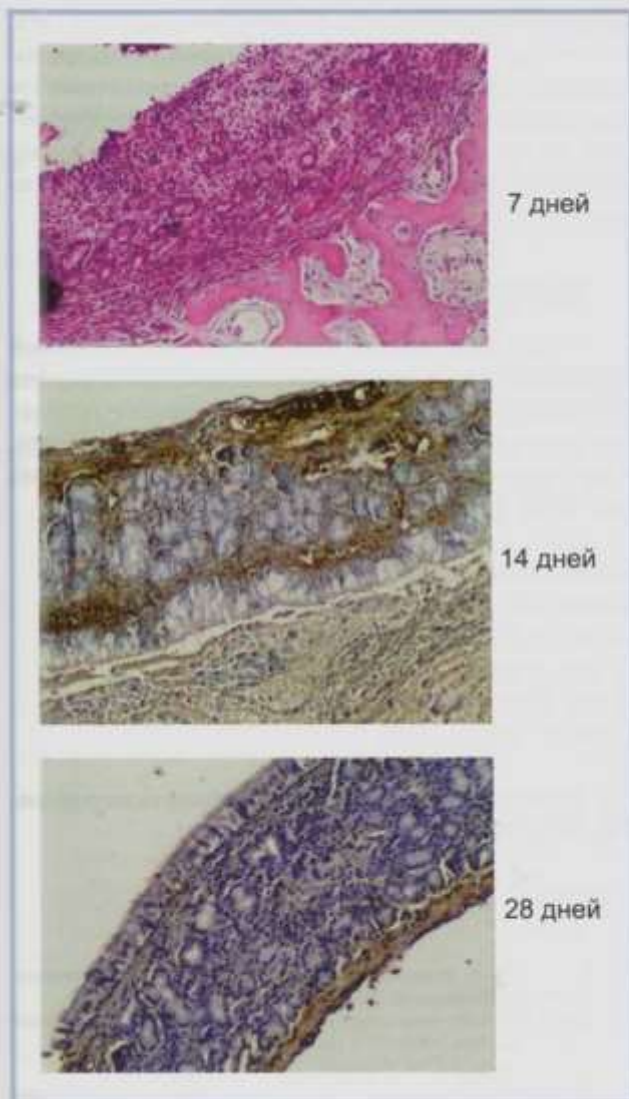


Рис. 6. Гистологические образцы, полученные у лабораторных животных 3-й (контрольной) группы на разных этапах послеоперационного периода.

Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 6. Histological specimen obtained from laboratory animals of group 3 (controls) at various times after surgery.

Stained with hematoxylin and eosin.

За период наблюдения у животных не было отмечено системных побочных эффектов, наиболее часто встречающихся при применении пирфенидона, таких как рвота, анорексия, диарея, снижение аппетита, утомляемость, кожные высыпания [25]. Кроме того, на момент вывода из эксперимента не было выявлено признаков местного цитотоксического действия препарата, что подтверждает результаты проведенного нами ранее исследования *in vitro* [23] и данные ряда исследований [22, 26]. Таким образом, можно сделать вывод о том, что антифибротический эффект пирфенидона не связан с цитотоксическим действием. В настоящем исследовании на экспериментальной модели ДЦР препарат показал высокую антифибротическую эффективность в сочетании с отсутствием

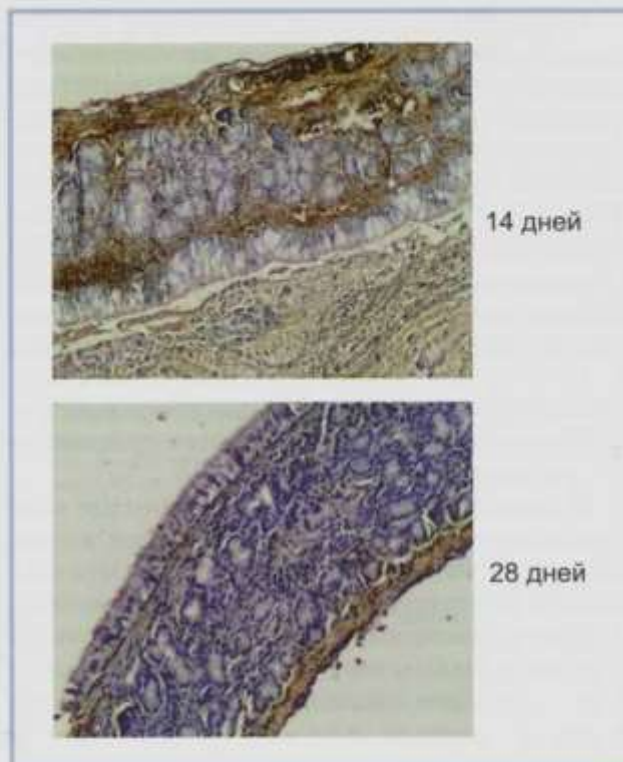


Рис. 7. Гистологические образцы, полученные у лабораторных животных 3-й (контрольной) группы на 14-й и 28-й день послеоперационного периода.

ИГХ-окрашивание по α -SMA.

Fig. 7. Histological specimen obtained from laboratory animals of group 3 (controls) on days 14 and 28 after surgery.

Immunohistochemical staining with α -SMA.

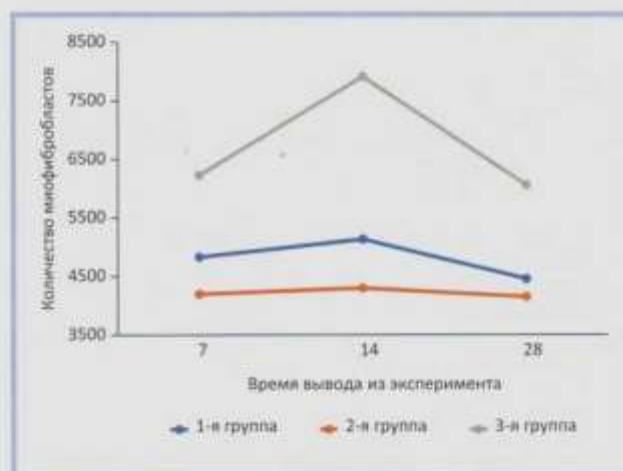


Рис. 8. Динамика количества α -SMA-позитивных клеточных элементов в зависимости от времени забора образца слизистой оболочки полости носа.

Fig. 8. Amounts of α -SMA-positive cellular elements depending on the time of acquiring specimen from the nasal mucosa.

выраженного побочного действия, что согласуется с результатами исследований эффективности применения препарата при других глазных заболеваниях [20–22].

По данным исследований ряда авторов, ингибирующий эффект пирфенидона на миофибробласты реализуется посредством его влияния на экспрессию суперсемейства цитокинов трансформирующего фактора роста β [17] — ключевых медиаторов фиброза, влияющих на превращение фибробластов в миофибробласты. Пик экспрессии трансформирующего фактора роста β и пик активности миофибробластов наблюдают на 10–14-е сутки раневого процесса [4]. В контрольной группе животных заращение дакриостомы наступало именно в этот период. В то же время в 1-й и 2-й группах животных под воздействием местного применения пирфенидона проходимость искусственного соустья сохранялась на всем протяжении послеоперационного наблюдения.

В данной работе были использованы две концентрации препарата в 1-й и 2-й группах животных — 0,15 и 0,3 мг/мл соответственно, что обусловлено результатами предшествующего исследования по применению пирфенидона на клеточной культуре фибробластов слизистой оболочки полости носа, которое показало, что меньшие концентрации препарата не оказывают достаточно выраженного антифибротического эффекта, а дальнейшее повышение концентрации препарата приводит к увеличению цитотоксичности без нарастания анти-

фибротического эффекта [23]. Необходимо отметить, что во 2-й группе животных, в которой пирфенидон применяли в концентрации 0,3 мг/мл, выявлено более выраженное подавление активности миофибробластов, однако клинически заживление послеоперационной раны в 1-й и 2-й группах животных было идентичным.

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения пирфенидона при ДЦР с целью предотвращения заращения соустья. Определение концентрации препарата, наиболее целесообразной для местного применения при ДЦР, требует дальнейшего изучения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Е.А., Н.К.
Сбор и обработка материала: Н.К., А.А., А.Ф.
Статистическая обработка: Д.Р., А.Ф.
Написание текста: Д.Р., А.А.
Редактирование: Е.А.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Leong SC, Macewen CJ, White PS. A systematic review of outcomes after dacryocystorhinostomy in adults. *Am J Rhinol Allergy*. 2010;24(1):81–90. <https://doi.org/10.2500/ajra.2010.24.3393>
- Ali MJ, Dave TV, Mohammad FA, Naik M. Etiologic analysis of 100 anatomically failed dacryocystorhinostomies. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1419–1422. <https://doi.org/10.2147/ophth.s113733>
- Ali MJ, Mishra DK, Baig F, Naik MN. Histopathology, Immunohistochemistry, and Electron Microscopic features of a Dacryocystorhinostomy Ostium Cicatrix. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2016;32(5):333–336. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000530>
- Hinz B, Gabbiani G, Seemayer TA, Schürch W, Mills SE, eds. *Histology for Pathologists*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins Pub.; 2012:131–177.
- Gibbs DC. New probe for the intubation of lacrimal canaliculi with silicone rubber tubing. *Br J Ophthalmol*. 1967;51:198.
- Chong KK, Lai FH, Ho M, Luk A, Wong BW, Young A. Randomized trial on silicone intubation in endoscopic mechanical dacryocystorhinostomy (SEND) for primary nasolacrimal duct obstruction. *Ophthalmology*. 2013;120(10):2139–2145. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.02.036>
- Xie C, Zhang L, Liu Y, Ma H, Li S. Comparing the Success Rate of Dacryocystorhinostomy With and Without Silicone Intubation: A Trial Sequential Analysis of Randomized Control Trials. *Sci Rep*. 2017;7(1):1936. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02070-y>
- Marcet MM, Kok AK, Phelps PO. Evidence-based review of surgical practices in endoscopic endonasal dacryocystorhinostomy for primary acquired nasolacrimal duct obstruction and other new indications. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014;25(5):443–448. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000084>
- Dirim B, Sendul SY, Demir M, Ergen E, Acar Z, Olgun A, Tiryaki S, Sensoz H, Guven D. Comparison of Modifications in Flap Anastomosis Patterns and Skin Incision Types for External Dacryocystorhinostomy: Anterior-Only Flap Anastomosis with W Skin Incision versus Anterior and Posterior Flap Anastomosis with Linear Skin Incision. *Sci World J*. 2015;2015: 170841. <https://doi.org/10.1155/2015/170841>
- Филатова И.А. Радиоволновая хирургия в лечении дакриоцистита. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(1):70–76.
- Filatova IA. Radio-wave surgery in the treatment of dacryocystitis. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(1):70–76 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oflma.2018134170-76>
- Kansu L, Aydin E, Axi S, Kal A, Gedik S. Comparison of surgical outcomes of endonasal dacryocystorhinostomy with or without mucosal flaps. *Auris Nasus Larynx*. 2009;36(5):555–559. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2009.01.005>
- Zilelioglu G, Ugurbas SH, Anadolu Y, Akiner M, Aktürk T. Adjunctive use of mitomycin C on endoscopic lacrimal surgery. *Br J Ophthalmol*. 1998;82(1):63–66. <https://doi.org/10.1136/bjo.82.1.63>
- Xue K, Mellington FE, Norris JH. Meta-analysis of the adjunctive use of mitomycin C in primary and revision, external and endonasal dacryocystorhinostomy. *Orbit*. 2014;33(4):239–244. <https://doi.org/10.3109/01676830.2013.871297>
- Jayantha Kedilaya Y, Chacko A, Poorey VK. Improving the Results of Endonasal Dacryocystorhinostomy with Mitomycin C Application: A Prospective Case-Control Study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;70(4): 477–481. <https://doi.org/10.1007/s12070-018-1498-x>
- Kang MG, Shim WS, Shin DK, Kim JY, Lee JE, Jung HJ. A Systematic Review of Benefit of Silicone Intubation in Endoscopic Dacryocystorhinostomy. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2018;11(2):81–88. <https://doi.org/10.21053/ceo.2018.00031>
- Атькова Е.Л., Жуков О.В., Краховецкий Н.Н., Ярцев В.Д., Резникова Л.В. Интраоперационные способы профилактики рецидивов дакриоцистита. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):270–275.
- At'kova EL, Zhukov OV, Krakhovetskiy NN, Yartsev VD, Reznikova LV. Intraoperative prevention of dacryocystitis relapse. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5):270–275 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oflma.2018134051270>
- Iyer SN, Gurujeyalakshmi G, Giri SN. Effects of pirfenidone on transforming growth factor-beta gene expression at the transcriptional level in bleomycin hamster model of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 1999;291(1):367–373.

18. Gurujeyalakshmi G, Hollinger MA, Giri SN. Pirfenidone inhibits PDGF isoforms in bleomycin hamster model of lung fibrosis at the translational level. *Am J Physiol*. 1999;276:311-318.
19. Meyer KC, Decker CA. Role of pirfenidone in the management of pulmonary fibrosis. *Ther Clin Risk Manag*. 2017;13:427-437. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S81141>
20. Jung KI, Park CK. Pirfenidone inhibits fibrosis in foreign body reaction after glaucoma drainage device implantation. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1477-1488. Pub. 2016 Apr 15. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S99957>
21. Li DD, Liu Y, Yuan RR, Yu T, Yang B, Pang WY. Antifibrotic effect of pirfenidone on orbital fibroblasts in patients with thyroid-associated ophthalmopathy and its mechanisms. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi*. 2019;58(3):185-190. (In Chin.). <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2019.03.007>
22. Lee K, Young Lee S, Park SY, Yang H. Antifibrotic effect of pirfenidone on human pterygium fibroblasts. *Curr Eye Res*. 2014;39(7):680-685. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.867063>
23. Атькова Е.Л., Краховецкий Н.Н., Яруев В.Д., Суббот А.М., Габашвили А.Н., Рейн Д.А., Нестерова Т.В. Изучение антифибротических свойств препарата пирфенидон на клеточной культуре фибробластов слизистой оболочки полости носа. *Вестник РАМН*. 2018;73(1):23-29.
- At'kova EL, Krahoveckij NN, Yartsev VD, Subbot AM, Gabashvili AN, Rein DA, Nesterova TV. Evaluation of Antifibrotic Effect of Pirfenidone on Cultured Human Nasal Mucosa Fibroblasts. *Vestnik RAMN = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(1):23-29. (In Russ.). <https://doi.org/10.15690/vramn942> doi: 10.15690/vramn942
24. Груша Я.О., Федоров А.А., Шептулин В.А., Фетцер Е.И. Особенности биointegrации пальпебральных имплантатов, выполненных из различных материалов (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):19-25. Grusha YaO, Fedorov AA, Sheptulin VA, Fettser EI. Biointegration properties of eyelid weight implants made of various materials (experimental study). *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(6):19-25 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202013606119>
25. Lancaster LH, de Andrade JA, Zibrak JD, et al. Pirfenidone safety and adverse event management in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(146):170057. Pub. 2017 Dec 6. <https://doi.org/10.1183/16000617.0057-2017>
26. Lin X, Yu M, Wu K, Yuan H, Zhong H. Effects of pirfenidone on proliferation, migration, and collagen contraction of human Tenon's fibroblasts in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3763-3770. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2815>

Поступила 15.11.2020

Received 15.11.2020

Принята к печати 01.02.2021

Accepted 01.02.2021

Сравнительная оценка качества жизни до и после интрастромальной кератопластики при кератоконусе

© В.М. ШЕЛУДЧЕНКО¹, Г.А. ОСИПЯН¹, О.Н. АРЕСТОВА², Р.А. ДЖАЛИЛИ¹, Х. ХРАЙСТИН¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Хирургическое лечение кератэктазии, помимо ее устранения, преследует цель повышения остроты и качества зрения пациента. При решении этой задачи может значительно меняться качество жизни (КЖ) самого пациента. Но не всегда критерии его оценки учитывают соотношение количественных показателей и субъективного восприятия, что может зависеть от психологической составляющей самооценки.

Цель исследования. Провести сравнительную оценку КЖ пациентов с кератоконусом (КК) до и после интрастромальной кератопластики по собственной технологии с использованием оригинального опросника.

Материал и методы. В исследование вошли 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин, средний возраст — 33 года, от 21 до 45 лет; 20 глаз) с диагнозом КК II–IV стадии, с остротой зрения без коррекции 0,3 и менее. С помощью оригинального опросника, включающего три блока вопросов о субъективной оценке выраженности дискомфорта, связанного с заболеванием, ожиданий от результата и его эффективности, было изучено КЖ пациентов с КК, перенесших операцию. Оценка проводилась по 5-балльной шкале.

Результаты. Наряду с неспособностью объективно оценивать результаты лечения, пациенты в целом отмечают положительную динамику. Особенно значимыми они считают улучшение зрения, улучшение общего самочувствия, ощущение большего комфорта и более оптимистичный взгляд на собственное будущее. Сопоставление ожиданий и результатов лечения показало, что часть лечебных эффектов пациентами априорно переоценивается, а часть — недооценивается. Априорно переоцениваются эффект лечения (действия, связанные со зрительной нагрузкой, — чтение, письмо), в то время как показатели, характеризующие общий статус личности и эмоциональное состояние (за исключением пространственной безопасности и комфорта), т. е. именно те, которые соотносятся с КЖ, респондентами априорно недооцениваются. Психологически важным эффектом лечения в отношении КЖ является разработка жизненных планов, появление позитивной временной перспективы.

Заключение. Цели построения валидного и надежного опросника были достигнуты нами частично, дальнейшее развитие методики потребует соотнесения полученных результатов с данными психодиагностических методов, которые позволяют раскрыть природу психологических факторов, формирующих оценку КЖ пациентов с заболеваниями зрения.

Ключевые слова: качество жизни, острота зрения, роговица, кератоконус, бандажная лечебно-оптическая кератопластика, интрастромальная кератопластика.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

Осипян Г.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

Арестова О.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6720-322X>

Джалили Р.А. — e-mail: rubgam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4126-7276>

Храйстин Х. — <https://orcid.org/0000-0001-6837-8008>

Автор, ответственный за переписку: Джалили Р.А. — e-mail: rubgam@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шелудченко В.М., Осипян Г.А., Арестова О.Н., Джалили Р.А., Храйстин Х. Сравнительная оценка качества жизни до и после интрастромальной кератопластики при кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):40–46.

<https://doi.org/10.17116/oftalma202113705140>

Comparative assessment of the quality of life of keratoconus patients before and after intrastromal keratoplasty

© V.M. SHELUDCHENKO¹, G.A. OSIPYAN¹, O.N. ARESTOVA², R.A. DZHALILI¹, KH. KHRAYSTIN¹

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Surgical treatment of keratectasia, in addition to its cessation, is aimed at increasing the acuity and quality of vision. This can also significantly affect patient's quality of life. The criteria for assessing the quality of life does not always consider the balance between quantitative indicators and subjective perception, which can depend on the psychological aspect of self-esteem.

Purpose — to perform comparative assessment of the quality of life of patients with keratoconus (KK) before and after intrastromal keratoplasty by a newly developed method using an original questionnaire.

Material and methods. The study included 20 patients (14 men and 6 women, with mean age of 33 years, from 21 to 45 years old; 20 eyes) diagnosed with degree II–IV KK, with non-corrected visual acuity of 0.3 or lower. The original questionnaire with three blocks of questions about subjective assessment of the severity of discomfort associated with the disease, expectations of treatment results and its effectiveness was used to study the quality of life of KK patients who underwent surgery. The evaluation method used a five-point grading scale.

Results. Despite the inability to objectively assess the result of treatment, patients can generally note the trend for improvement. Especially significant are the increase of visual acuity, improvement of general health, feeling of comfort and more optimistic view of one's future. Comparison of the expectations and treatment results has shown that some therapeutic effects are overestimated by the patients, while some others are underestimated. A priori, they overvalue the effects of treatment (actions associated with visual tasks — reading, writing), but at the same time undervalue the characteristics of overall personal and emotional state (except for spatial safety and comfort), i.e. the characteristics that determine the quality of life.

Conclusion. The aims of writing a valid and reliable questionnaire have been achieved partially, and its further development requires comparison of the obtained results with psychodiagnostic data, which would reveal the nature of psychological factors that form the quality of life perception in patients with various vision disorders.

Keywords: quality of life, visual acuity, cornea, keratoconus, bandage lamellar-optical keratoplasty, intrastromal keratoplasty.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

Osipyan G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1056-4331>

Arestova O.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6720-322X>

Dzhalili R.A. — e-mail: rubgam@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4126-7276>

Khraystin Kh. — <https://orcid.org/0000-0001-6837-8008>

Corresponding author: Dzhalili R.A. — e-mail: rubgam@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheludchenko VM, Osipyan GA, Arestova ON, Dzhalili RA, Khraystin Kh. Comparative assessment of the quality of life of keratoconus patients before and after intrastromal keratoplasty. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):40–46. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705140>

Кератоконус (КК) — дегенеративное заболевание, характеризующееся прогрессирующим истончением роговицы, которое приводит к ее деформации, возникновению аметропии с нерегулярным астигматизмом и оптическими aberrациями, снижению остроты и качества зрения. Распространенность КК составляет от 50 до 265 случаев на 100 тыс. человек и зависит от региональных, географических и социальных факторов [1]. В большинстве случаев КК поражает людей молодого трудоспособного возраста. Вследствие двустороннего процесса болезнь может приводить к инвалидности по зрению. Кроме того, огромное негативное значение имеет социальная дезадаптация больных, выражающаяся в потере способности человека адаптироваться к бытовым и профессиональным условиям. В настоящее время методы лечения КК направлены на устранение или уменьшение оптических дефектов с повышением зрительных функций, стабилизацию процесса прогрессирования, а также улучшение качества зрения и качества жизни (КЖ) пациента.

В последние годы в мировой литературе появляется все больше сообщений, посвященных интрастромальной кератопластике с использованием аллотрансплантатов в лечении кератэктазий, в частности при КК [2, 3]. В ФГБНУ «НИИ глазных болезней» в 2013 г. был разработан вид интрастромальной кератопластики — бандажная лечебно-оптическая кератопластика (БЛОК; патент РФ №2014125715), на сегодняшний день достаточно широко использующийся

нами в лечении кератэктазий различного генеза [4]. Метод заключается в укреплении эктазированной части роговицы с помощью введения в слои стромы кастомизированного трансплантата. При этом укрепляется зона эктазии роговицы, передняя поверхность роговицы выравнивается и приближается к нормальным значениям кератометрии, а острота зрения без коррекции повышается. Для оценки КЖ пациента в офтальмологии применяют различные варианты анкетирования [5–9]. Наиболее известные из применяемых в настоящее время в офтальмологии — это специализированные опросники (ADVS, NEIVFQ и VF14). Тем не менее количественные показатели повышения КЖ могут по-разному оцениваться субъективно разными индивидами. Поэтому количественная оценка и субъективная оценка результата лечения могут не совпадать. Хотелось бы, чтобы методы анкетирования и опросники учитывали психологическое состояние пациента.

Цель исследования — провести сравнительную оценку КЖ пациентов с КК до и после интрастромальной кератопластики с использованием оригинального опросника.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 20 пациентов (14 мужчин и 6 женщин, средний возраст — 33 года, от 21 года до 45 лет; 20 глаз) с диагнозом КК II–IV стадии, у которых был получен положительный

клинический результат. Длительность заболевания составляла 3—7 лет. Опрос пациентов проводили до и через 6 мес после операции БЛОК. Доля отклика составила 100%. Собственная технология проведения операции описана нами ранее [4].

Для проведения исследования нами был разработан [10] специальный опросник с помощью которого оценивали КЖ в связи с нарушениями зрительной функции, включающий три блока вопросов.

Блок 1 предназначен для субъективной оценки выраженности бытовых, коммуникативных и эмоциональных проблем, возникающих у пациента в связи с имеющимся заболеванием. Задачей респондента являлась оценка по 5-балльной шкале степени выраженности различных негативных состояний: от 5 (сильно выражено) до 1 (незначительная степень выраженности или отсутствие проблемы). Вопросы блока 1 могут быть предъявлены до проведения лечения и ретроспективно — после него.

Блок 2 опросника предлагали для определения субъективных ожиданий по поводу предстоящего лечения с целью устранения проблем, обозначенных в блоке 1. Пункты блоков 1 и 2 были соотнесены по смыслу и формулировке, что обеспечивает возможность выйти за пределы оценки актуального состояния КЖ с учетом имеющегося заболевания и очертить субъективную временную перспективу пациента.

Блок 3 был посвящен субъективным оценкам эффективности лечения. Пункты блока 3 анало-

гично были соотнесены по содержанию с блоками 1 и 2 (см. таблицу).

Статистическая обработка материала. Для статистической обработки полученных данных использовался корреляционный анализ с применением непараметрического критерия Уилкоксона, для обнаружения связи между переменными — коэффициент ранговой корреляции Спирмена и фи-коэффициент Гилфорда; факторный анализ с веримакс-вращением Кайзера (метод выделения факторов — метод главных компонент). Вычисления и визуализация осуществлялись в RStudio v 1.2.5033.

Результаты и обсуждение

Средние показатели некорригированной остроты зрения до операции составляли $0,13 \pm 0,04$, через 6 мес после операции — $0,59 \pm 0,11$, и до конца срока наблюдения они статистически значимо не менялись. Средние показатели корригированной остроты зрения пациентов до операции составляли $0,37 \pm 0,18$, через 6 мес после операции — $0,69 \pm 0,10$.

Средние значения оценок анкетирования по всем блокам представлены в таблице (вопрос 1 был исключен из анализа в связи с отсутствием внешних проявлений, которые могут влиять на коммуникацию и самоотношение, поскольку послеоперационный вид глаза был приближен к нормальному). Исходя из ответов респондентов, можно выделить наиболее и наименее значимые проблемы, связан-

Итоговые усредненные балльные оценки по всей группе респондентов для каждого из блоков анкетирования
Final averaged scores among all study patients for each questionnaire block

№	Вопрос	Априорно (блок 1)	Ожидания (блок 2)	Апостериорно (блок 3)
2	Улучшение общего самочувствия, ощущение большего комфорта	3,05	4,21	3,94
3	Улучшение зрения	3,84	4,74	4,28
4	Способность более комфортно и безопасно передвигаться в пространстве	2,56	3,37	3,78
5	Способность свободно общаться с другими людьми, не опасаясь их внимания к внешним проявлениям заболевания	2,06	2,95	3,17
6	Возможность активно пользоваться бытовыми предметами (телефон, посуда и т. д.)	2,28	3,26	3,06
7	Возможность выполнять действия, связанные со зрительной нагрузкой, — читать, писать	3,17	4,16	3,83
8	Возможность продолжать профессиональную деятельность или освоить новую профессию	3,44	4,26	3,24
9	Возможность смотреть кино, телевизор	2,44	3,37	2,89
10	Повышение самооценки, улучшение отношения к себе	2,11	2,95	3,00
11	Улучшение эмоционального состояния, способность радоваться	2,28	3,32	3,56
12	Разработка жизненных планов, положительной временной перспективы	2,50	3,47	4,00
13	Возможность обходиться без посторонней помощи в быту	1,56	2,63	3,00
14	Устранение или исчезновение болезненных ощущений	1,76	2,83	2,31

ные как со зрительными функциями, так и с социальной адаптацией при КК.

Наиболее значимыми по степени выраженности проблемами респондентов были: значительная потеря зрительной функции; невозможность выполнять действия, связанные со зрительной нагрузкой (чтение, письмо), и невозможность продолжать профессиональную деятельность или освоить новую профессию. Наименее значимыми последствиями заболевания для респондентов были: трудности общения с другими людьми в связи с заболеванием, ощущения, связанные с заболеванием, и невозможность обходиться без посторонней помощи в быту.

Особый интерес представляет анализ ответов респондентов в каждом из блоков. Разброс оценок блока 1 был несколько выше, что говорит об индивидуальном характере ответов, преобладании субъективных факторов при оценивании априорного состояния. В блоке 2 ответы респондентов были менее разбросаны — это говорит о генерализованном, недифференцированном характере ожиданий в отношении лечебного эффекта. Это может означать, что пациенты до операции недооценивают тяжесть заболевания и ждут от операции практически полного восстановления зрения, поэтому они недооценивают достигнутые результаты.

Переоценка ожидаемых результатов лечения отчасти проявляется при сравнении данных блоков 2 и 3 («ожидания» — «оценка результатов лечения»). Ожидания по большинству параметров были выше, чем оценка результатов лечения. Статистически значимая (по парному критерию Вилкоксона) априорная переоценка наблюдается по двум показателям: улучшение зрения ($W=21$; $p=0,03$) и возможность продолжать профессиональную деятельность или освоить новую профессию ($W=45$; $p=0,007$). На уровне тенденции также наблюдается переоценка: возможность выполнять действия, связанные со зрительной нагрузкой (чтение, письмо); устранение или исчезновение болезненных ощущений. Априорно недооцениваются следующие показатели: улучшение эмоционального состояния, способность радоваться ($W=5$; $p=0,14$); разработка жизненных планов, положительной временной перспективы ($W=10,5$; $p=0,084$). Проведенный анализ показывает априорную переоценку эффекта лечения (действия, связанные со зрительной нагрузкой, — чтение, письмо), в то время как показатели, характеризующие общий статус личности и эмоциональное состояние, т.е. именно те, которые соотносимы с характеристиками КЖ, респондентами недооцениваются. На наш взгляд, наиболее важный результат лечения — разработка жизненных планов, появление позитивной временной перспективы, что является важнейшей составляющей КЖ.

Важнейшим направлением анализа данных было сопоставление количественных показателей зрительной функции (остроты зрения до и после операции)

с субъективными оценками. Наиболее перспективными с точки зрения обнаружения связей выглядят следующие сопоставления: 1) объективный «прирост» зрительной функции — оценка результата лечения по всем показателям (вопросы 2—14 блока 3); 2) количественное состояние зрительной функции до операции — субъективная оценка количества (качества) зрения (вопрос 3 блока 1); 3) количественное состояние зрительной функции после операции (вопрос 3 блока 3).

Более подробный анализ данных показал следующее:

1) значимой связи (ранговая корреляция Спирмена) между количественным приростом остроты зрения и субъективной оценкой выраженности результатов лечения не обнаружено ни по одному из вопросов (вопросы 2—14 блока 3);

2) количественное состояние зрительной функции до операции не обнаруживает статистически значимой связи с субъективной оценкой качества зрения (вопрос 3 блока 1; ранговая корреляция Спирмена: $r=0,112$; $p=0,645$, фи-коэффициент Гилфорда $\Phi=0,095$; $p>0,05$). Графически данные представлены на **рис. 1**;

3) количественное состояние зрительной функции после операции не коррелирует значимо с субъективной оценкой (вопрос 3 блок 3) качества зрения после операции ($r=0,225$; $p=0,37$).

Графические данные представлены на **рис. 1 и 2**. **Рис. 1** показывает, что субъективная оценка состояния зрительной функции не связана с количественным выражением остроты зрения. Разброс оценок чрезвычайно велик, даже в случае минимального остаточного зрения. При оценке результатов лечения в ответах респондентов наблюдается больший разброс (и меньшая согласованность), если количественно зрение сохранено менее чем на 50% ($\text{Visus} < 0,5$). По данным респондентов, минимальная острота зрения была 50% после операции, что соответствует высокой зоне (4 и 5).

В связи с большим количеством корреляционных связей между ответами на вопросы внутри блоков, в особенности блока 1, данные были подвергнуты факторизации. Обнаружилось следующее.

Блок 1 (оценка состояния до лечения): в *F1* (объясняющий 32% дисперсии) вошли следующие пункты (в порядке уменьшения факторной нагрузки): 7 (трудности чтения и письма); 6 (трудности действий с бытовыми предметами), 4 (трудности ориентации и передвижения в пространстве), 5 (трудности общения с другими людьми в связи с заболеванием), 8 (трудности профессиональной деятельности, связанные с заболеванием) и 9 (невозможность смотреть кино или телевизор). За исключением отрицательно ориентированного п. 7, остальные компоненты могут быть объединены в категорию «**Бытовые и профессиональные трудности**». Отрицательно ориентиро-

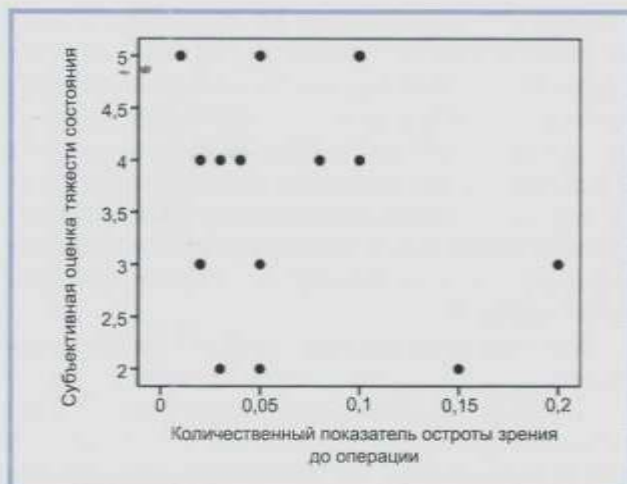


Рис. 1. График связи количественных оценок остроты зрения до операции (по оси абсцисс) с субъективными оценками (вопрос 3 блок 1; по оси ординат).

Fig. 1. Graph of relationship between quantitative evaluation of visual acuity before surgery (horizontal axis) and subjective assessment (block 1 question 3; vertical axis).

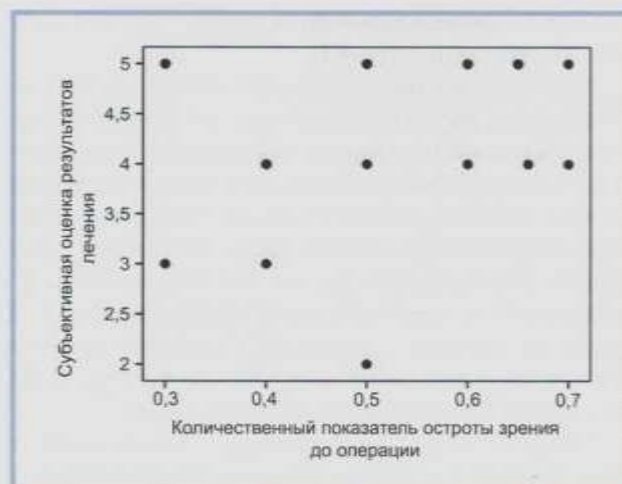


Рис. 2. График связи количественных оценок остроты зрения после операции (по оси абсцисс) с субъективными оценками (вопрос 3 блок 3; по оси ординат).

Fig. 2. Graph of relationship between quantitative evaluation of visual acuity after surgery (horizontal axis) and subjective assessment (block 3 question 3; vertical axis).

ние п. 7 может быть связано с тем, что уже на ранних стадиях развития болезни пациент вынужден отказываться от чтения и письма, что в итоге замещается телевидением и радио и не рассматривается как основная проблема. F2 (27% дисперсии) включает следующие пункты: 12 (пессимистический взгляд на собственное будущее); 2 (недостаточно благоприятное общее самочувствие); 11 (негативное эмоциональное состояние, мрачное настроение); 3 (значительная потеря зрительной функции); 10 (негативное отношение к себе в связи с заболеванием). F2 может быть достаточно легко определен как «**Негативное настроение и общее самочувствие**». F3 (14,6% дисперсии) объединяет пункты: 14 (болезненные ощущения, связанные с заболеванием); 13 (невозможность обходиться без посторонней помощи в быту) и 7 (трудности чтения и письма) с отрицательной нагрузкой. Если не учитывать п. 7, то F3 можно определить как «**Беспомощность и страдание**».

Результаты факторизации в блоке 2 (ожидания в отношении лечения) следующие. F1 (32,8% дисперсии) составили пункты: 11 (улучшение эмоционального состояния, способность радоваться); 12 (разработка жизненных планов, положительной временной перспективы); 9 (возможность смотреть кино, телевизор); 5 (способность свободно общаться с другими людьми, не опасаясь их внимания к внешним проявлениям заболевания); 10 (повышение самооценки, улучшение отношения к себе); 14 (устранение или исчезновение болезненных ощущений). F1 может быть определен как «**Позитивное самоотношение, свобода действий и эмоциональный статус**», что наиболее полно соотносится с представлениями о составляющих КЖ. В F2 (26,1% дисперсии) вошли следующие пункты: 6 (возможность активно пользо-

ваться бытовыми предметами); 7 (возможность выполнять действия, связанные со зрительной нагрузкой, — читать, писать); 4 (способность более комфортно и безопасно передвигаться в пространстве); 13 (возможность обходиться без посторонней помощи в быту); 5 (способность свободно общаться с другими людьми, не опасаясь их внимания к внешним проявлениям заболевания). F2 можно определить как «**Расширение двигательных и операционных возможностей**». F3 (16,2% дисперсии) включает пункты: 2 (улучшение общего самочувствия, ощущение большего комфорта); 3 (улучшение зрения); 8 (возможность продолжать профессиональную деятельность или освоить новую профессию). F3 можно интерпретировать как «**Хорошее самочувствие, связанное с социальными перспективами**».

Блок 3 (оценка результатов лечения). В F1 (37,8% дисперсии) входят пункты (в порядке убывания факторной нагрузки): 9 (появилась возможность смотреть телевизор или кино); 13 (получили возможность бытовой самостоятельности); 6 (стало легче обращаться с бытовыми предметами); 5 (стало легче общаться с другими людьми, обращаться к ним, разговаривать); 10 (улучшилось отношение к самому себе); 7 (появилась возможность или стало легче читать и писать); 8 (появилась возможность продолжить или начать новую трудовую деятельность); 4 (стало легче ориентироваться в пространстве). F1 можно назвать «**Улучшением КЖ на базе повышения бытовой самостоятельности**». F2 (28,7% дисперсии) включает пункты: 2 (улучшение общего самочувствия); 12 (Вы стали более оптимистично смотреть на собственное будущее); 11 (улучшилось общее эмоциональное состояние); 10 (улучшилось отношение к самому себе); 5 (стало легче общаться с другими

людьми, обращаться к ним, разговаривать); 2 (улучшение общего самочувствия). F2 интерпретируется как «Общее и эмоциональное благополучие». F3 (13,4% дисперсии) содержит пункты: 14 (болевые ощущения исчезли или значительно снизились) и 3 (восстановление зрительной функции или ее значительное улучшение). F3 имеет отношение к оценке здоровья, но его содержательная интерпретация затруднена.

Сравнение трех блоков показало содержательное сходство выделяемых факторов: бытовая самостоятельность и свобода действий в быту; самоотношение и благополучие личности; медицинские эффекты лечения. Выделенные факторы достаточно соотносятся с априорными шкалами опросника по содержанию. Среди пунктов опросника наиболее универсально входящим в различные факторы является п. 3 (состояние зрительной функции), что означает значение зрения во всех выделенных факторах.

Разработанная методика позволяет связывать три временных аспекта КЖ, связанного со здоровьем: субъективная оценка априорного состояния — ожидания в отношении эффектов лечения — субъективная оценка результатов лечения. Полученные в результате данные позволяют анализировать динамический аспект КЖ.

Оценка пациентами состояния собственной зрительной функции до и после лечения имеет крайне субъективный характер и мало связана с количественными показателями остроты зрения. Для субъективной оценки состояния зрения более значимыми оказываются психологические факторы (предположительно уровень притязаний, уровень эмоционального благополучия, личностная специфика; жизненный тонус; удовлетворенность собой и собственной жизнью; уровень ожиданий в адрес КЖ и т.д.).

Ожидания пациентов с кератэктазией в отношении эффектов лечения отличаются крайней недифференцированностью, глобальным характером, имеют характер общих пожеланий. Наряду с неспособностью объективно оценивать результаты лечения пациенты в целом отмечают положительную динамику в результате лечения. Особенно значимыми результатами лечения они считают улучшение зрения; улучшение общего самочувствия, ощущение большего комфорта и более оптимистичный взгляд на собственное будущее.

Сопоставление ожиданий и результатов лечения показывает, что часть лечебных эффектов пациенты априорно переоценивают, а часть — недооценивают. Априорно переоцениваются эффекты лечения (действия, связанные со зрительной нагрузкой, — чтение, письмо), в то время как показатели, характеризующие общий статус личности и эмоциональное состояние (за исключением пространственной безопасности и комфорта), т. е. именно те факторы, которые соотносятся с КЖ, респондентами априорно недооцениваются. Психологически важным эффектом лечения в отношении КЖ является разработка жизненных планов, появление позитивной временной перспективы.

Заключение

Цели построения валидного и надежного опросника были достигнуты нами частично, дальнейшее развитие методики потребует соотнесения с данными психодиагностических методов, которые позволяют раскрыть природу психологических факторов, формирующих оценку КЖ пациентов с заболеваниями зрения. Основным достижением настоящей методики анкетирования для оценки КЖ пациента после интрастромальной кератопластики по поводу кератэктазии при КК является тот факт, что пациенты после операции не могут четко соотнести количественный результат повышения остроты зрения с субъективными ощущениями в разных жизненных ситуациях. В связи с недостаточной адекватностью оценок пациентом своего состояния возникает необходимость дооперационного разъяснения особенностей зрения при кератэктазии и проведения личностной психодиагностики для понимания факторов оценки результатов лечения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: В.Ш., Г.О., О.А.
Сбор и обработка материала: Г.О., О.А., Р.Д., Х.Х.
Статистическая обработка данных: О.А., Р.Д.
Написание текста: В.Ш., Г.О., О.А., Р.Д.
Редактирование: В.Ш., Г.О., О.А.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Godefrooij DA, de Wit GA, Uitterwaal CS, Imhof SM, Wisse RP. Age-specific incidence and prevalence of keratoconus: a nationwide registration study. *Am J Ophthalmol*. 2017;175:169-172. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.12.015>
- Ganesh S, Brar S. Femtosecond intrastromal lenticular implantation combined with accelerated collagen cross-linking for the treatment of keratoconus — initial clinical result in 6 eyes. *Cornea*. 2015;34(10):1331-1339. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000539>
- Jin H, He M, Liu H, et al. Small-Incision Femtosecond Laser-Assisted Intracorneal Concave Lenticule Implantation in Patients With Keratoconus. *Cornea*. 2019;38(4):446-453. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001877>
- Шелудченко В.М., Осипов Г.А., Юсиф Н.Ю., Храистин Х., Алхарки Л., Джалили Р.А. Бандажная лечебно-оптическая кератопластика в лечении итрогенной кератэктазии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5):171-176.

- Sheludchenko VM, Osipyan GA, Yusef NYu, Khaystai Kh, Alharki L, Dzhali RA. Bandage lamellar-optical keratoplasty for post-eximer laser keratectasia. *Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(5):171-176. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052171>
5. Евсеева АА, Кузнецов СЛ. Методы изучения качества жизни у офтальмологических больных. *Практическая медицина (офтальмология)*. 2012; 59:224-228.
Evseeva AA, Kuznetsov SL. Methods of study of life quality in ophthalmological patients. *Prakticheskaya meditsina (oftal'mologiya) = Practical Medicine (Ophthalmology)*. 2012;59:224-228. (In Russ.).
 6. Boisjoly H, Gresset J, Fontaine N, Charest M, Brunette I, LeFrançois M, Deschênes J, Bazin R, Laughrea PA, Dubé I. The VF14 index of functional visual impairment in candidates for a corneal graft. *Am J Ophthalmol*. 1999; 128(1):38-44.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00071-9](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00071-9)
 7. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1050-1058.
<https://doi.org/10.1001/archophth.119.7.1050>
 8. Rossi GC, Milano G, Tinelli C. The Italian version of the 25-item National eye Institute visual function questionnaire: translation, validity, and reliability. *J Glaucoma*. 2003;12(3):189-192.
<https://doi.org/10.1097/00061198-200306000-00006>
 9. Lin LC, Chie WC. Psychometric validation of the Taiwan Chinese version of the 25-item National Eye Institute Visual Functioning Questionnaire. *J Evaluat Clin Pract*. 2010;16(3):619-626.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01253.x>
 10. Арестова О.Н., Осипян Г.А., Взорин Г.Д., Малиновская И.В., Маслова М.В. Динамика качества жизни в связи с нарушениями зрительной функции и ее восстановлением вследствие оперативного лечения. *Вестник Московского университета. Психология*. 2020;14(1):55-76.
Arestova ON, Osipyan GA, Vzorin G, Malinovskaya IV, Maslova MV. Quality of life in relation to impaired visual function and the results of surgery. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Psikhologiya*. 2020;14(1):55-76. (In Russ.).
<https://doi.org/10.11621/vsp.2020.01.04>

Поступила 07.12.2020

Received 07.12.2020

Принята к печати 14.01.2021

Accepted 14.01.2021

Тарзорафия в системе реабилитации пациентов с эндокринной офтальмопатией

© Я.О. ГРУША, Д.С. ИСМАИЛОВА, Е.И. ФЕТЦЕР

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить роль тарзорафии и ее эффективность в лечении пациентов с эндокринной офтальмопатией (ЭОП).

Материал и методы. Из общего числа 457 пациентов, которым в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» за последние 20 лет была выполнена тарзорафия, выделены пациенты с поражением роговицы при ЭОП, которым потребовалось проведение этой операции.

Результаты. Выполнено 477 тарзорафий, включая временную и перманентную, частичную и полную. Поражение роговицы при ЭОП послужило показанием для проведения тарзорафии у 81 пациента (101 тарзорафия). При разделении пациентов с ЭОП в зависимости от даты выполнения операции было выявлено, что в период с 2000 по 2009 г. выполнена 61 тарзорафия, а в период с 2010 по 2019 г. — 40 аналогичных вмешательств.

Заключение. Сокращение количества проводимых тарзорафий у пациентов с ЭОП в последнее десятилетие связано с совершенствованием методик проведения костной декомпрессии орбиты и увеличением числа этих операций, что позволило значительно уменьшить степень экзофтальма и, как следствие, обнажение поверхности глаза. Однако, несмотря на все успехи, достигнутые в орбитальной хирургии, тарзорафия все же остается доступной методикой, к которой всегда можно прибегнуть в случае поражения роговицы при эндокринной офтальмопатии.

Ключевые слова: тарзорафия, эндокринная офтальмопатия, кератопатия, лагофтальм, язва роговицы, экзофтальм, декомпрессия орбиты, нейротрофический кератит.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Груша Я.О. — e-mail: grusha-y@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6461-8243>

Исмаилова Д.С. — e-mail: d_ismailova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3460-9191>

Фетцер Е.И. — e-mail: elenafetser@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3729-7480>

Автор, ответственный за переписку: Исмаилова Д.С. — e-mail: d_ismailova@bk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Фетцер Е.И. Тарзорафия в системе реабилитации пациентов с эндокринной офтальмопатией. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):47–51. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705147>

Tarsorrhaphy in rehabilitation of patients with thyroid eye disease

© Y.O. GRUSHA^{1,2}, D.S. ISMAILOVA¹, E.I. FETTSE^{1,2}

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

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

ABSTRACT

Purpose — to evaluate the role of tarsorrhaphy and its effectiveness in the treatment of patients with thyroid eye disease (TED).

Material and methods. The study identified the patients who required tarsorrhaphy for corneal lesions associated with TED among the total number of 457 patients who underwent tarsorrhaphy at the Research Institute of Eye Diseases over the past 20 years.

Results. Overall, 477 tarsorrhaphy surgeries (457 patients) were performed, including temporary and permanent, partial and complete. The corneal involvement in TED was the indication for tarsorrhaphy in 81 patients (101 tarsorrhaphies). TED patients were divided depending on the date of operation, and it was found that 61 tarsorrhaphies were performed in the period from 2000 to 2009, and 40 similar interventions were performed in the period from 2010 to 2019.

Conclusion. The reduction in the number of tarsorrhaphy surgeries in patients with TED in the last decade due to improvement of techniques for bony decompression of the orbit and increase in the number of these operations allowed significant reduction of the degree of proptosis and, as a consequence, the exposure surface area of the eye. However, despite all the successes achieved in orbital surgery, tarsorrhaphy still remains an affordable technique that can always be used in case of corneal lesions in thyroid eye disease.

Keywords: tarsorrhaphy, thyroid eye disease, keratopathy, lagophthalmos, corneal ulcer, exophthalmos, bony orbital decompression, neurotrophic keratitis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Grusha Y.O. — e-mail: grusha-y@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6461-8243>
Ismailova D.S. — e-mail: d_ismailova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3460-9191>
Fettser E.I. — e-mail: elenafettser@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3729-7480>
Corresponding author: Ismailova D.S. — e-mail: d_ismailova@bk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Grusha YO, Ismailova DS, Fettser EI. Tarsorrhaphy in rehabilitation of patients with thyroid eye disease. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5):47–51. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705147>

Тарзорафия — довольно простая и надежная методика, используемая в лечении пациентов с различными заболеваниями придаточного аппарата глаза и глазницы, приводящими к неполному смыканию век. Среди них стоит выделить лицевой паралич, выворот и заворот нижнего века, в том числе в результате рубцовой деформации и укорочения передней и задней пластин век, а также экзофтальм при эндокринной офтальмопатии (ЭОП), новообразованиях орбиты и состояниях после травм орбиты [1–5]. В практике роговичных хирургов тарзорафию применяют при персистирующих дефектах роговичного эпителия вследствие нейротрофической кератопатии, экспозиционной кератопатии, синдрома сухого глаза и при прогрессирующем расплавлении роговицы [6–9].

Отсутствие полноценного смыкания век во время мигательных движений при лагофтальме различной этиологии приводит к невозможности восстановления прекорнеальной слезной пленки и, соответственно, увлажнению роговицы, что служит причиной развития тяжелых роговичных осложнений.

При ЭОП поражение роговицы обусловлено многими причинами, ведущими из которых являются экзофтальм, лагофтальм, расширение глазной щели, активность воспалительного процесса в орбите, ретракция нижнего и/или верхнего века, синдром сухого глаза и снижение чувствительности роговицы, ограничение подвижности глазного яблока [10–16]. Кроме того, было показано значение факторов врожденного иммунитета, таких как β -дефенсин-2, снижение экспрессии гена которого ассоциировано с более тяжелым поражением роговицы при ЭОП [10].

Цель исследования — оценка роли тарзорафии и ее эффективности в лечении пациентов с ЭОП.

Материал и методы

За период с 2000 по 2019 г. было выполнено 477 тарзорафий (457 пациентов), включая временную и перманентную, частичную и полную. Средний возраст пациентов составил $60,8 \pm 11,8$ года (от 24 до 85 лет), среди них было 185 мужчин и 272 женщины. Поражение роговицы при ЭОП послужило показанием для проведения тарзорафии у 81 пациента (101 тарзорафия). Эта группа была включена в дальнейшее исследование.

Показаниями к проведению тарзорафии в 57 случаях было состояние после кератопластики или биопокрывтия роговицы, в том числе на фоне нейротрофического кератита, в 247 случаях тарзорафия была выполнена с целью защиты роговицы при паралитическом лагофтальме, в 23 случаях она являлась одним из методов лечения длительно незаживающих язв роговицы, у 49 пациентов тарзорафии была этапом реконструктивных вмешательств на веках (травмы, рубцующие конъюнктивиты, симблефарон и др.).

Всем пациентам была выполнена временная или перманентная тарзорафия. Техника временной тарзорафии заключалась в наложении П-образных швов, сводящих верхнее и нижнее веки. Для профилактики раннего прорезывания швов использовали пластиковые пластинки. При перманентной тарзорафии веки расщепляли на переднюю и заднюю пластинки и затем послойно накладывали швы: сначала на заднюю пластинку, а потом на переднюю. В случаях выраженного экзофтальма использовали замковую тарзорафию, при которой формировали тарзальный лоскут на верхнем веке, после удаления с него слизистой оболочки лоскут помещали между пластинками нижнего века, а затем в таком положении накладывали швы. В особо тяжелых случаях тарзорафию выполняли одновременно с отсечением ретракторов верхнего и нижнего века.

Результаты

Из всего количества выполненных тарзорафий в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» в период с 2000 по 2019 г. была выделена группа пациентов, у которых показанием для проведения операции было наличие ЭОП с явлениями экспозиционной кератопатии (81 пациент, 101 тарзорафия).

При разделении пациентов с ЭОП в зависимости от даты выполнения операции было выявлено, что в период с 2000 по 2009 г. выполнена 61 тарзорафия, а в период с 2010 по 2019 г. — 40 аналогичных вмешательств.

У 28 пациентов с ЭОП (35 глаз) развилась язва роговицы. Первым этапом всем в срочном порядке была выполнена полная или частичная временная тарзорафия. Далее 25 пациентам была выполнена костная декомпрессия орбиты. Трем пациентам орбиталь-



Фотографии глаз пациентки М. 85 лет с ЭОП.

а — активная стадия заболевания (справа — кератопатия, слева — выраженный красный хемоз, язва роговицы); б — неполное смыкание век, отечная конъюнктивита вставилась в просвет глазной щели; в — состояние после пульс-терапии, центральной замковой тарзорафии с отеком ретракторов, неактивная стадия. Дополнительное укорочение глазных щелей достигнуто за счет наружных тарзорахий; г — состояние после рассечения межпальпебральной спайки слева. Облачковидное поверхностное помутнение роговицы в нижней трети, в оптической зоне роговицы прозрачная.

Photos of the eyes of 85-year-old patient M. with thyroid eye disease.

а — active phase of the disease (right eye — keratopathy, left eye — severe red chemosis, corneal ulcer); б — incomplete closure of eyelids, edematous conjunctiva is inserted into the palpebral fissure; в — condition after pulse therapy and central lock tarsorrhaphy with retractors cut-off, inactive phase. Additional shortening of the palpebral fissures was achieved by external tarsorrhaphies; г — condition after dissecting the intrapalpebral adhesion on the left eye. Cloud-like superficial corneal opacity in the lower third of the cornea, in the optical zone the cornea is transparent.

ное вмешательство проведено не было в связи с наличием тяжелой сопутствующей системной патологии. Этим трем пациентам в сроки от 2 до 4 нед была проведена перманентная частичная или полная тарзорафия, выполнение которой в активную фазу было непростой задачей (см. рисунок). Полная эпителизация дефекта была достигнута на всех глазах, однако у двух из трех пациентов (два глаза) сформировалось центральное помутнение роговицы, значительно снижающее остроту зрения. Из 25 больных (32 глаза) после декомпрессии орбиты 12 пациентам (20 глаз) была проведена частичная наружная перманентная тарзорафия. У одного пациента в связи с поздним обращением в итоге сформировалось помутнение роговицы с десцеметоцеле, в связи с чем ему была проведена полная перманентная тарзорафия. Одному пациенту полная кровавая тарзорафия была выполнена во время проведения декомпрессии орбиты, в дальнейшем сформировалось центральное помутнение роговицы, и пациент отказался от разделения пальпебральной спайки. Таким образом, только на четырех глазах из 35 с язвой роговицы в итоге сформировалось помутнение роговицы, что связано с поздним обращением. В остальных случаях удалось сохранить полную прозрачность роговицы и высокие зрительные функции.

У 53 пациентов с ЭОП (66 глаз) в момент обращения была выявлена выраженная кератопатия или эрозия роговицы. С целью профилактики стромального вовлечения им первым этапом была выполнена вре-

менная частичная тарзорафия, после чего 47 пациентам в плановом порядке была проведена костная декомпрессия орбиты. Двадцати четырем пациентам (40 глаз) из-за сохранявшегося лагофталма впоследствии была проведена частичная наружная тарзорафия, однако ее протяженность не превышала четверти длины глазной щели. Шести пациентам с кератопатией костная декомпрессия не была выполнена в связи с тяжелым соматическим статусом, всем им была проведена наружная тарзорафия протяженностью не более трети длины глазной щели. У всех пациентов этой подгруппы удалось добиться стойкой нормализации состояния роговицы, ни у одного из них не сформировалось помутнение.

После рассечения межпальпебральной спайки у части пациентов выявлены нарушение роста ресниц (трихиаз) и/или деформация краев век, чаще это осложнение регистрировалось при перманентной тарзорафии, преимущественно замкового типа) и не представляло сложностей в устранении. В пяти случаях длительного (2–3 мес) нахождения швов при временной тарзорафии отмечалось их прорезывание.

Обсуждение

Тарзорафия является наиболее технически простым и безопасным методом сужения глазной щели и коррекции ретракции век. Данная операция заключается во временном или постоянном смыкании

краев век, благодаря чему удается уменьшить ширину глазной щели и таким образом уменьшить поверхность испарения слезы. Кроме того, при этом обеспечивается более полноценный контакт роговицы со слезным ручьем. При дефекте роговицы снижение амплитуды движений век уменьшает травматизацию поврежденного эпителия. У пациентов с ЭОП и поражением роговицы, по мнению некоторых авторов, тарзорафия является операцией выбора [7].

Принято выделять четыре вида тарзорафий [3].

Первый вид — *краткосрочная бесшовная тарзорафия*, при которой веки фиксируются при помощи пластыря, специального клея (эффект при этом сохраняется несколько дней), пареза леватора верхнего века путем введения ботулотоксина типа А. В настоящее время эти методики нередко называют «альтернативными тарзорафиями». Поскольку термин «тарзорафия» на сегодняшний день является устоявшимся для обозначения операций, подразумевающих сшивание век, по нашему мнению, этот вид тарзорафий можно отнести к таковым весьма условно. Эти способы эффективны в качестве экстренных мер защиты глазной поверхности и могут быть эффективны, например, при паралитическом лагофтальме, однако их применение нецелесообразно при дефиците тканей век и экзофтальме большой величины.

Второй вид тарзорафии — *временная тарзорафия с применением швов* (в том числе с использованием валиков). Сведение век сохраняется в среднем в течение 4–6 нед. Однако наша практика показывает, что шовная тарзорафия с использованием пластиковых подкладок позволяет существенно увеличить этот срок. Так, например, у пациентов с паралитическим лагофтальмом при отсутствии выраженной ретракции верхнего и нижнего века, а также при отсутствии дефицита тканей век шовная тарзорафия может сохраняться на протяжении 6–9 мес.

Третий вид — *постоянная некровавая тарзорафия*, при которой удаляют эпителиальный покров соответствующих краев век и сближают их при помощи швов, в результате чего формируется стойкое сращение.

Четвертый, наиболее сложный, вид тарзорафий — *кровавая тарзорафия*, при которой веки расщепляют на переднюю и заднюю пластинки и ушивают их послойно. К этому же виду тарзорафий относится «замковая» тарзорафия. Анкилоблефарон, сформировавшийся в результате замковой тарзорафии, имеет преимущества в сравнении с обычным кожным сращением, для которого характерна явная тенденция к растяжению, опущению нижнего века и, как следствие, к ослаблению эффекта [17]. Принципиальное значение это приобретает в случае необходимости защиты роговицы при экзофтальме (вызванном воспалением орбиты, опухолью или тяжелой травмой) либо при дисфункции лицевого нерва, где самое важное —

фиксация именно тарзальных пластинок, т.е. каркаса век.

При ЭОП тарзорафию нередко проводят с целью лечения и профилактики экспозиционной кератопатии и язвы роговицы [7, 8]. В нашей практике мы в основном применяли два вида тарзорафий — временную шовную и постоянную кровавую. Некровавая постоянная тарзорафия, как правило, не позволяет достичь желаемого результата, поскольку при выраженном экзофтальме и/или хемозе она не обеспечивает надежное сращение краев век и не является, по сути, перманентной.

Временная тарзорафия позволяет сохранить целостность роговичного эпителия и прозрачность роговицы у пациентов с ЭОП в активную фазу заболевания в ожидании эффекта от иммуносупрессивного лечения и до проведения декомпрессии орбиты. Так, в нашем исследовании было показано, что проведение временной тарзорафии на ранних этапах поражения роговицы при ЭОП позволило избежать более тяжелого вовлечения роговицы и сохранения ее прозрачности в исходе. Аппроксимирующие швы целесообразно оставлять на срок до 2 мес, при необходимости более длительного уменьшения величины глазной щели следует перейти к постоянной тарзорафии. Это связано с тем, что длительное сохранение швов на веках повышает риск их инфицирования, прорезывания, а при наличии валиков возможно формирование пролежней и травматизация кожи век. То же наблюдается и при других экзофтальмических состояниях и лагофтальме, а также при дефиците тканей век и обусловлено избыточным натяжением швов и давлением подкладок на кожу.

Постоянная тарзорафия позволяет на длительный срок уменьшить величину глазной щели. Это имеет особенно важное значение у соматически тяжелых пациентов, когда проведение декомпрессии орбиты или сложных реконструктивных операций на веках не представляется возможным. Важно отметить, что спайку между веками, формирующуюся в результате процедуры, можно при необходимости рассечь в любой момент. В данном исследовании ни у одного пациента не возникло каких-либо серьезных последствий и осложнений после проведенной процедуры. Однако стоит помнить о таких возможных осложнениях, как трихиаз, деформация краев век, шовные гранулемы, дистихиаз, прорезывание швов, преждевременное расхождение и формирование келоидных рубцов [3, 18–22].

Важно отметить, что в нашей практике за последнее десятилетие число проводимых перманентных тарзорафий у пациентов с ЭОП сократилось. Это связано с совершенствованием методик лечения пациентов с болезнью Грейвса и костной декомпрессией орбиты и значительным увеличением количества этих хирургических вмешательств, которые позволяют значительно уменьшить степень

экзофтальма и, как следствие, обнажение поверхности глаза. Однако, несмотря на все успехи, достигнутые в орбитальной хирургии, тарзорафия все же остается методикой выбора, к которой можно прибегнуть в случае поражения роговицы при ЭОП.

Заключение

Тарзорафия является эффективным и безопасным способом лечения и профилактики экспозиционной кератопатии и язвы роговицы у пациентов с ЭОП. Эта процедура имеет особую ценность в ак-

тивную фазу заболевания, а также у соматически тяжелых пациентов, когда проведение более сложных хирургических вмешательств невозможно.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Я.Г., Д.И.

Сбор и обработка материала: Я.Г., Д.И., Е.Ф.

Написание текста: Д.И., Е.Ф.

Редактирование: Я.Г., Д.И.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Stewart WB, ed. Surgery of the eyelid, orbit and lacrimal system. Vol. 1—2. Ophthalmology monographs (Is. 8). San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 1994.
- Holland EJ, ed. Cornea. Vol 3. St. Louis: Mosby; 1997:1815-1832.
- Cosar CB, Cohen EJ, Rapuano CJ, et al. Tarsorrhaphy: clinical experience from a cornea practice. *Cornea*. 2001;20(8):787-791. <https://doi.org/10.1097/00003226-200111000-00002>
- Bouchard CS. Lateral tarsorrhaphy for a noncompliant patient with floppy eyelid syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:367-368. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)71808-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)71808-2)
- Rosenberg GJ. Temporary tarsorrhaphy suture to prevent or treat scleral show and ectropion secondary to laser resurfacing or laser blepharoplasty. *Plast Reconstr Surg*. 2000;106:721-725.
- Pakarinen M, Tervo T, Tarkkainen A. Tarsorrhaphy in the treatment of persistent corneal lesions. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1987;182:69-73. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1987.tb02595.x>
- Luo QL, Tang L, He WM, et al. Clinical investigation of tarsorrhaphy suture for treatment thyroid-associated ophthalmopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Shi*. 2005;41(9):777-780.
- Груша Я.О., Каспаров А.А., Исмаилова Д.С., Столюхина А.С., Мерзлякова О.Ю. Комплексное лечение декомпенсированного отечного экзофтальма. *Вестник офтальмологии*. 2009;125(3):46-49. Grusha YO, Kasparov AA, Ismailova DS, Stolyukhina AS, Merzlyakova OYu. Complex treatment for decompensated edematous exophthalmos. *Vestnik oftalmologii*. 2009;125(3):46-50 (In Russ.).
- Lekskul M, Fraeth HU, Cohen EJ, et al. Nontraumatic corneal perforation. *Cornea*. 2000;19:313-319. <https://doi.org/10.1097/00003226-200005000-00011>
- Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Ганковская О.А. Факторы риска поражения роговицы у больных с эндокринной офтальмопатией. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(6):35-38. Grusha YO, Ismailova DS, Gankovskaya OA. Risk factors of corneal damage in patients with Thyroid Eye Disease. *Vestnik oftalmologii*. 2010;126(6):35-38. (In Russ.).
- Аветисов С.Э., Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Кочетков П.А., Данилов С.С., Свириденко Н.Ю. Хирургическая реабилитация пациентов с эндокринной офтальмопатией: систематизированный подход. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(1):4-10. Avetisov SE, Grusha YO, Ismailova DS, Kochetkov PA, Danilov SS, Sviridenko NYu. Surgical rehabilitation of patients with thyroid eye disease: Systematic approach. *Vestnik oftalmologii*. 2017;133(1):4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.1111/j.10.17116/ofalima201713314-10>
- Nowak M, Marek B, Kos-Kudła B, Kajdaniuk D, Siemińska L. Tear film profile in patients with active thyroid orbitopathy. *Klin Oczna*. 2005;107:479-482.
- Gilbard JP, Farris RL. Ocular surface drying and ocular tear film osmolality in thyroid eye disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1983;61:108-116. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1983.tb01401.x>
- Eckstein AK, Finkenrath A, Heiligenhaus A, Renzing-Kochler K, Esser J, Krüger C, Quadbeck B, Steuhl KP, Gieseler RK. Dry eye syndrome in thyroid-associated ophthalmopathy: lacrimal expression of TSH receptor-specific autoantibodies. *Acta Ophthalmol Scand*. 2004;82:291-297. <https://doi.org/10.1111/j.1395-3907.2004.00268.x>
- Brasil MV, Brasil OF, Vieira RP, Vaisman M, Amarel Filho OM. Tear film analysis and its relation with palpebral fissure height and exophthalmos in Graves' ophthalmopathy. *Arq Bras Ophthalmol*. 2005;68(5):615-618. <https://doi.org/10.1590/s0004-27492005000500007>
- Khalil HA, De Keizer RJ, Kijlstra A. Secretory IgA and Lysozyme in tears of patients with Graves' ophthalmopathy. *Doc Ophthalmol*. 1989;72:329-334. <https://doi.org/10.1007/BF00153500>
- Груша Я.О., Федоров А.А., Иванченко Ю.Ф. Экспериментальная оценка различных способов наружной тарзорафии. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(3):15-18. Grusha YO, Fedorov AA, Ivanchenko YuF. Experimental assessment of various external tarsorrhaphy technique. *Vestnik oftalmologii*. 2010;126(3):15-18. (In Russ.).
- Gossman MD, Bowe BE, Tanenbaum M. Reversible suture tarsorrhaphy for eyelid malposition and keratopathy. *Ophthalm Surg*. 1991;22:237-239.
- Choi JC, Lucarelli MJ, Shore JW. Use of botulinum A toxin in patients at risk for wound complications following eyelid reconstruction. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2000;13:259-264. <https://doi.org/10.1097/00002241-199712000-00006>
- Perusse P. Localized distichiasis after tarsorrhaphy. *Am J Ophthalmol*. 1992;114:104-105. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)77425-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)77425-2)
- Glatt HJ. Management of unsuccessful tarsorrhaphy separation with polytetrafluoroethylene (Gor-Tex) stent. *Am J Ophthalmol*. 1993;115:264-265. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73941-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73941-8)
- Korn E. Tarsorrhaphy: a laser-assisted approach. *Ann Ophthalmol*. 1990;22:154-157.

Поступила 30.12.2020

Received 30.12.2020

Принята к печати 07.07.2021

Accepted 07.07.2021

Показатели центральной толщины роговицы и внутриглазного давления при врожденной инфантильной глаукоме

© Ю.А. ХАМРОЕВА, Л.С. ХАМРАЕВА, Л.Ю. БОБОХА

Ташкентский педиатрический медицинский институт Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Определить показатели центральной толщины роговицы (ЦТР) у детей в зависимости от уровня внутриглазного давления (ВГД) и стадии врожденной инфантильной глаукомы.

Материал и методы. Клинические исследования проведены в офтальмологическом отделении клиники Ташкентского педиатрического медицинского института. Обследовано 18 больных (36 глаз) в возрасте от 9 до 11 лет ($9,3 \pm 1,6$ года) с установленным диагнозом врожденной инфантильной глаукомы (ВИГ). Всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование до хирургического и консервативного лечения. В дополнение к стандартным методикам проводили определение величины переднезадней оси глазного яблока, измерение ЦТР на автоматическом бесконтактном тонометре-пахиметре фирмы NIDEK (США).

Результаты. Анализ полученных данных показал: при начальной, развитой и далекозашедшей стадиях глаукомы показатели ЦТР оказались достоверно ниже соответствующих возрастных значений. Это свидетельствует о растяжении фиброзной капсулы и истончении роговицы при глаукоме. При терминальной стадии заболевания показатели ЦТР практически не отличались от возрастной нормы, но были выше, чем при начальной, развитой и далекозашедшей стадиях ВИГ. Отмеченное утолщение корневальной оболочки при терминальной стадии, возможно, объясняется отеком роговичной ткани вследствие повышенного ВГД.

Заключение. Для объективной характеристики тяжести глаукомного процесса у детей необходимо учитывать возрастную норму ЦТР. У детей в возрасте от 9 до 11 лет при начальной, развитой и далекозашедшей стадиях ВИГ роговица достоверно истончается по сравнению с возрастной нормой и достоверно утолщается при терминальной стадии, что связано с отеком вследствие повышения ВГД.

Ключевые слова: врожденная инфантильная глаукома, внутриглазное давление, центральная толщина роговицы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Хамроева Ю.А. — e-mail: namozov.azizjon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7412-8088>

Хамраева Л.С. — e-mail: lola251167@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0221-702X>

Бобоха Л.Ю. — e-mail: lubavaboboha1979@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8075-3293>

Автор, ответственный за переписку: Хамроева Ю.А. — e-mail: namozov.azizjon@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Хамроева Ю.А., Хамраева Л.С., Бобоха Л.Ю. Показатели центральной толщины роговицы и внутриглазного давления при врожденной инфантильной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):52–56. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705152>

Central corneal thickness and intraocular pressure in children with congenital glaucoma

© YU.A. KHAMROEVA, L.S. KHAMRAEVA, L.YU. BOBOKHA

Tashkent Pediatric Medical Institute of the Ministry of Public Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, Republic of Uzbekistan

ABSTRACT

Purpose — to determine the values of central corneal thickness (CCT) in children depending on the level of intraocular pressure (IOP) and the stage of congenital glaucoma (CG).

Material and methods. Clinical studies were carried out in the eye department of the clinic at the Tashkent Pediatric Medical Institute. The study involved 18 patients (36 eyes) aged 9 to 11 years (mean age 9.3 ± 1.6 years) with confirmed diagnosis of CG. All patients underwent basic ophthalmologic examination prior to surgical and conservative treatment. In addition to basic methods, axial eye length and CCT were determined using an automatic non-contact tonometer/pachymeter manufactured by NIDEK (USA).

Results. Analysis of the obtained data showed that in initial, moderate and advanced stages of glaucoma, the CCT values were significantly lower than the age norm values. This indicates stretching of the fibrous capsule and thinning of the cornea in glaucoma. In terminal stage CG, the CCT values practically did not differ from the age norm, but were higher than in initial, moderate and advanced stages of the disease. The noted thickening of the corneal membrane in terminal stage may be explained by edema of the corneal tissue as a result of elevated IOP.

Conclusion. The age norm values of CCT should be taken into account when characterizing the severity of glaucomatous process in children. Compared to the age norm, the cornea is significantly thinner in children aged 9 to 11 years with initial, moderate and advanced stages of CG, and becomes significantly thicker in terminal stage, which is associated with edema caused by elevated IOP.

Keywords: congenital glaucoma, intraocular pressure, central corneal thickness.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Khamroeva Yu.A. — e-mail: namozov.azizjon@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7412-8088>

Khamraeva L.S. — e-mail: lola251167@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0221-702X>

Bobokha L.Yu. — e-mail: lubavaboboha1979@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8075-3293>

Corresponding author: Khamroeva Yu.A. — e-mail: namozov.azizjon@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Khamroeva Yu.A., Khamraeva L.S., Bobokha L.Yu. Central corneal thickness and intraocular pressure in children with congenital glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):52–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705152>

Значение офтальмотонометрии в диагностике глазной патологии трудно переоценить. Не вызывает сомнений необходимость проведения данного исследования у пациентов всех возрастных групп [1]. В сравнительных исследованиях различных способов офтальмотонометрии установлено, что у новорожденных при использовании аппланационных и импрессионных тонометров показатели внутриглазного давления (ВГД) находятся на верхней границе нормы или даже слегка превышают ее, что позволяет более правильно интерпретировать данные тонометрии глаза. Представляют интерес результаты офтальмотонометрии, выполненной различными методами, в зависимости от основных метрических характеристик фиброзной капсулы глаза [1]. К примеру, данные тонометрии в глазах с роговицей, имеющей толщину в центре более 580 мкм, нуждаются в коррекции в сторону понижения (реальное ВГД ниже полученных данных) [2].

J.M. Martinez-de-la-Casa и соавт. [3] отметили корреляцию между показателями ВГД и центральной толщиной роговицы (ЦТР), причем более высокие показатели ВГД были получены при увеличении ЦТР. В отличие от этого не было обнаружено корреляции между кривизной роговицы или длиной переднезадней оси (ПЗО) глазного яблока и ВГД, определенным с использованием любого тонометра.

Ряд исследователей считают аномальные показатели ЦТР возможным фактором риска развития глаукомы у взрослых, так как количество глаукомных повреждений зрительного нерва значительно коррелировало с тонкой роговицей [4]. Прогрессирование же глаукоматозной нейропатии зрительного нерва не зависело от ЦТР, и это позволяет предположить, что ЦТР не может играть основную роль в патогенезе прогрессирующего глаукоматозного повреждения зрительного нерва [5].

Ввиду дешевизны и простоты исследования стандартом измерения толщины роговицы стала ультразвуковая пахиметрия, являющаяся высокоточным и воспроизводимым методом [6]. Проведенные исследования не свидетельствуют о необходимости обязательной пахиметрии в протоколах скрининга глаукомы на основе тонометрии, вместе с тем выявление более высоких, чем ожидалось, показателей ВГД у пациентов с толстой роговицей обязывает учитывать ЦТР при то-

нометрии, особенно у очень маленьких детей и у пожилых людей [7]. Доступные формулы, по-видимому, не позволяют адекватно интерпретировать параметры ВГД, связывая его показатели с биомеханическими свойствами только роговицы, тогда как на точность тонометрии влияют и другие факторы: гидратация роговицы, структура соединительной ткани и эластичность склеры, т.е. все биофизические свойства оболочек глаза, составляющие биомеханику глаза [8]. По данным некоторых авторов, для более точного описания влияния толщины роговицы на показатели ВГД необходимо учитывать анизотропию роговицы и ее жесткость на изгиб [9]. При ЦТР 550 мкм и менее повышение офтальмотонуса у детей с прогрессирующей миопией может свидетельствовать о юношеской глаукоме [2]. Безусловно, при оценке ВГД ребенка необходимо индивидуальный подход с учетом свойств фиброзной капсулы глаза (плотность эндотелиальных клеток роговицы, показатели ЦФР и радиуса кривизны роговицы, корнеальный гистерезис, фактор резистентности роговицы), возможностей современных методов офтальмотонометрии, приборов для ее осуществления [10]. Учитывая вышесказанное, мы провели исследования тонометрического ВГД у детей с различными значениями ЦТР при врожденной инфантильной глаукоме (ВИГ).

Цель исследования — определить показатели ЦТР у детей в зависимости от уровня ВГД и стадии ВИГ.

Материал и методы

Клинические исследования проведены в офтальмологическом отделении клиники Ташкентского педиатрического медицинского института. Обследовано 18 больных (36 глаз) в возрасте от 9 до 11 лет ($9,3 \pm 1,6$ года) с установленным диагнозом ВИГ. Все пациенты госпитализированы впервые, при этом ранее хирургического и консервативного гипотензивного лечения они не получали.

Пациенты были распределены на четыре группы: в 1-ю группу (начальная стадия ВИГ) вошли 5 человек (10 глаз), во 2-ю (развитая стадия ВИГ) — 4 (8 глаз), в 3-ю (далекозашедшая стадия ВИГ) — 4 (8 глаз), в 4-ю (терминальная стадия ВИГ) — 5 больных (10 глаз). Сочетание разных стадий заболевания

на парных глазах выявлено у четырех детей, одинаковая стадия на двух глазах — у 12 пациентов. Односторонний процесс отмечен у двух больных.

При постановке диагноза и оценке уровня ВГД руководствовались классификацией Н.А. Качан и Т.К. Тойкулиева [11]. Градация уровней ВГД: I — нормальный (до 23 мм рт.ст. включительно); II — субнормальный (24—26 мм рт.ст.); III — высокий (27—33 мм рт.ст.); IV — очень высокий (выше 33 мм рт.ст.).

Всем пациентам до хирургического и консервативного лечения проведено стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, биомикроскопию, гониоскопию, офтальмоскопию, рефрактометрию, тонографию, тонометрию по Маклакову (10,0 г). В дополнение к стандартным методам проводили определение величины ПЗО глазного яблока, измерение ЦТР с помощью автоматического бесконтактного тонометра-пахиметра фирмы NIDEK (США). Толщина роговицы оценивалась согласно градации Л.И. Балашевича и соавт. [12]: «ультратонкая» ЦТР — менее 480 мкм, «тонкая» — от 481 до 520 мкм, «нормальная» — от 521 до 560 мкм, «толстая» — от 561 до 600 мкм и «ультратолстая» — более 600 мкм.

При обработке полученных результатов использовали метод статистического анализа с помощью современных стандартных пакетов статистической обработки данных Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США). Расчеты выполнялись в редакторе электронных таблиц MS Excel. Различия между средними величинами ($M \pm \sigma$) считали значимыми при $p \leq 0,05$. Коэффициент корреляции вычисляли по методу Пирсона.

Результаты и обсуждение

Суммарный анализ показателей ЦТР по градации Л.И. Балашевича и соавт. [12] показал следующее: «ультратонких», «тонких» и «ультратолстых» роговиц выявлено не было, «нормальная» роговица отмечена в 28%, «толстая» — в 72% случаев. При начальной стадии заболевания отмечена «нормальная» роговица, при остальных стадиях — «толстая». При этом, по данным литературы, ЦТР у здоровых детей в возрасте наших пациентов имеет следующие показатели: $561,7 \pm 33,0$ мкм [13], 588 ± 19 и $563 \pm 3,0$ мкм [10, 13], поэтому «возрастная детская» роговица, согласно классификации Л.И. Балашевича и соавт. [12], относится к «толстой». Результаты пахиметрии представлены в табл. 1.

При начальной, развитой и далекозашедшей стадиях глаукомы значения ЦТР оказались достоверно ниже возрастной нормы. Это свидетельствует о растяжении фиброзной капсулы и истончении роговицы при глаукоме. При терминальной стадии показатели ЦТР практически не отличались от возрастной нормы, но были выше, чем при начальной, развитой и далекозашедшей стадиях ВГД. Отмеченное утолщение корнеальной оболочки при терминальной

Таблица 1. Значения ЦТР у детей при различных стадиях ВГД

Table 1. Central corneal thickness in children with different stages of congenital glaucoma

Стадия ВГД	ЦТР, мкм	p^*
Начальная ($n=10$)	$553,5 \pm 3,4$	$<0,05$
Развитая ($n=8$)	$566,6 \pm 3,6$	$<0,05$
Далекозашедшая ($n=8$)	$577,1 \pm 20,1$	$<0,05$
Терминальная ($n=10$)	$588,1 \pm 1,67$	$>0,05$
Возрастная норма ЦТР**	588 ± 19	

Примечание. n — количество глаз (здесь и в табл. 2, 3); * — значимость различий показателей ЦТР в сравнении с возрастной нормой; ** — возрастная норма согласно данным Р. Krzyzanowska-Berkowska и соавт. [13].

стадии, возможно, объясняется отеком роговичной ткани вследствие повышенного уровня ВГД (табл. 2).

Биометрические и тонометрические показатели глаз у пациентов были следующие (см. табл. 2): при начальной стадии заболевания (средний возраст детей — $9,5 \pm 1,1$ года) горизонтальный диаметр роговицы равен $11,45 \pm 0,59$ мм, ЦТР — $553,5 \pm 3,4$ мкм, ПЗО глазного яблока — $22,8 \pm 0,77$ мм, ВГД — $24,5 \pm 0,6$ мм рт.ст., экскавация диска зрительного нерва (Э/Д) — $0,25 \pm 0,5$; при этом манифестная рефракция была миопической и составила в среднем $(-1,0 \pm 0,4)$ дптр.

У пациентов с развитой стадией ВГД (средний возраст детей — $9,5 \pm 0,5$ года) горизонтальный размер роговицы увеличился до $12,18 \pm 0,98$ мм, ЦТР составила $566,6 \pm 3,6$ мкм, ПЗО глаза — $24,2 \pm 2,16$ мм, ВГД — $25,3 \pm 0,3$ мм рт.ст., Э/Д — $0,45 \pm 0,6$; манифестная рефракция усилилась до $(-3,0 \pm 0,5)$ дптр.

При далекозашедшей стадии (средний возраст детей — $9,5 \pm 0,6$ года) — горизонтальный диаметр роговицы достигал $12,5 \pm 0,27$ мм, ЦТР — $577,1 \pm 20,1$ мкм, ПЗО глаза — $24,4 \pm 0,31$ мм, ВГД — $27,3 \pm 0,6$ мм рт.ст., Э/Д — $0,7 \pm 0,6$; миопическая манифестная рефракция составила $(-4,0 \pm 1,5)$ дптр.

При терминальной стадии инфантильной глаукомы (средний возраст детей — $9,5 \pm 0,6$ года) диаметр роговицы был $12,75 \pm 0,35$ мм, среднее значение ЦТР составило $588,1 \pm 1,67$ мкм, ПЗО глаза — $25,22 \pm 0,5$ мм, ВГД — $20,0 \pm 1,4$ мм рт.ст., Э/Д — $0,87 \pm 1,6$; при этом манифестная миопическая рефракция усилилась до $(-6,0 \pm 0,5)$ дптр.

Гониодисгенез I степени установлен у 6% детей при начальной стадии и у 24% — при развитой стадии ВГД, гониодисгенез II степени выявлен у 6% пациентов при развитой стадии и у 54% — при далекозашедшей стадии, гониодисгенез III степени выявлен у 10% — при терминальной стадии заболевания.

Мы провели анализ корреляции (r) между следующими параметрами глаза у детей одинаковой возрастной группы ($9,3 \pm 1,6$ года) при различных стадиях ВГД: P_1 — ПЗО; P_2 — Э/Д; P_3 — ЦТР; ПЗО — ЦТР, — а также определили ошибку репрезентативности коэффициента корреляции (m_r). Результаты анализа представлены в табл. 3.

Таблица 2. Параметры глазного яблока у обследуемых детей

Table 2. Parameters of the eyeball in studied children

Параметр	Стадия ВИГ			
	начальная (n=10)	развитая (n=8)	далекозашедшая (n=8)	терминальная (n=10)
P_v , мм рт.ст.	24,5±0,6*	25,3±0,3	27,3±0,6*	30,0±1,4*
ПЗО, мм	22,8±0,77	24,2±2,16	24,4±0,31*	25,22±0,5
Э/Д	0,25±0,5	0,35±0,6	0,67±0,6	0,87±1,6
ЦТР, мкм	553,5±3,4	566,6±3,6*	577,1±20,1	588,1±1,67*

Примечание. * — $p < 0,05$ (значимость различий по стадиям).

Таблица 3. Корреляция между параметрами глаза при различных стадиях ВИГ

Table 3. Correlations between various parameters of the eye in different stages of congenital glaucoma

Параметры	Стадия ВИГ			
	начальная (n=10)	развитая (n=8)	далекозашедшая (n=8)	терминальная (n=10)
P_v — ПЗО	$r=0,4$	$r=0,4$	$r=0,3$	$r=0,4$
P_v — Э/Д	$r=0,1$	$r=0,2$	$r=0,35$	$r=0,6$
P_v — ЦТР	$r=0,5$	$r=0,4$	$r=0,41$	$r=0,44$
ПЗО — ЦТР	$r=0,29$	$r=0,5$	$r=0,5$	$r=0,4$

Анализ корреляционных связей показал при начальной стадии ВИГ положительную, но разную по силе зависимость между всеми параметрами: P_v — ПЗО ($r=0,4$; $m_r=0,34$), P_v — ЦТР ($r=0,5$; $m_r=0,32$) и ПЗО — ЦТР ($r=0,29$; $m_r=0,34$) — умеренная; между P_v и Э/Д ($r=0,1$; $m_r=0,35$) — слабая.

При развитой стадии зависимость также была положительной: P_v — ПЗО ($r=0,3$; $m_r=0,36$), P_v — ЦТР ($r=0,4$; $m_r=0,37$) и ПЗО — ЦТР ($r=0,5$; $m_r=0,37$) — умеренная; между P_v и Э/Д ($r=0,2$; $m_r=0,4$) — слабая.

При далекозашедшей стадии зависимость между всеми перечисленными выше параметрами — положительная умеренная.

При терминальной стадии зависимость между указанными параметрами была следующей: ПЗО — ЦТР ($r=0,4$; $m_r=0,15$), P_v — Э/Д ($r=0,6$; $m_r=0,33$), P_v — ПЗО ($r=0,4$; $m_r=0,25$), P_v — ЦТР ($r=0,44$; $m_r=0,32$) — положительная умеренная.

В детской офтальмологии до сегодняшнего дня остается спорным вопрос интерпретации показателей ВГД у детей с различной толщиной роговицы, что особенно важно при подозрении на врожденную глаукому, для оценки динамики глаукомного процесса и выбора тактики лечения. В связи с этим правомерным является вопрос: можно ли при оценке ВГД у детей использовать коэффициент поправки показателей ВГД с учетом ЦТР для взрослых [14]. Для интерпретации показателей тонометрического давления при детской глаукоме нужно учитывать не только

параметры толщины роговой оболочки в сравнении с возрастными, но и стадию заболевания и рефракцию. Таким образом, для детских офтальмологов вопрос о коррекции показателей ВГД в зависимости от ЦТР остается открытым. Исследования в данном направлении продолжаются.

Заключение

Таким образом, для объективной характеристики тяжести глаукомного процесса у детей необходимо учитывать толщину роговицы и ее соответствие возрастной норме. У детей в возрасте от 9 до 11 лет при начальной, развитой и далекозашедшей стадиях ВИГ роговица достоверно истончается по сравнению с возрастной нормой. При терминальной стадии ВИГ у детей в возрасте от 9 до 11 лет наблюдалось достоверное увеличение показателей ЦТР в зависимости от повышения ВГД, что объясняется отеком роговицы.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Ю.Х., Л.Х.

Сбор и обработка материала: Ю.Х.

Статистическая обработка данных: Л.Б.

Написание текста: Ю.Х., Л.Х.

Редактирование: Л.Х.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Сидоренко Е.И., Бондарь Н.О. Проблема тонометрии в неонатальной офтальмологии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2009; (2):46–49.

1. Sidorenko EI, Bondar' NO. Problem softonometry in neonatal ophthalmology. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2009;(2):46–49. (In Russ.).

2. Катаргина Л.А. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, медикаментозное и хирургическое лечение детей с врожденной глаукомой». *Российская педиатрическая офтальмология*. 2016; 11(1):39-40.
Katargina LA. The federal clinical guidelines on "Diagnostics, medicamentous and surgical treatment of the children presenting with congenital glaucoma". *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya = Russian Pediatric Ophthalmology*. 2016; 11(1):39-40. (In Russ.).
<https://doi.org/10.18821/1993-1859-2016-11-1-33-51>
3. Martinez-de-la-Casa JM, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F, et al. Comparison of rebound tonometer and Goldmann handheld applanation tonometer in congenital glaucoma. *J Glaucoma*. 2009; 18(1):49-52.
<https://doi.org/10.1097/JG.0b013e31816f760c>
4. Егоров Е.А. Глаукома. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013;818.
Egorov EA. *Glaukoma* [Glaucoma]. M.: GEOTAR-Media; 2013;818. (In Russ.).
5. Jonas JB, Stroux A, Velten I, et al. Central corneal thickness correlated with glaucoma damage and rate of progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005; 46:1269-1274.
6. Miglior S, Pfeiffer N, Torri V, et al. European Glaucoma Prevention Study (EGPS) Group. Predictive factors for open-angle glaucoma among patients with ocular hypertension in the European Glaucoma Prevention Study. *Ophthalmology*. 2007; 114(1):3-9.
7. Doughty MJ, Laiquzzam M, Müller A, et al. Central corneal thickness in European (white) individuals, especially children and the elderly, and assessment of its possible importance in clinical measures of intra-ocular pressure. *Ophthalm Physiol Optics*. 2002; 22:491-504.
<https://doi.org/10.1046/j.1475-1313.2002.00053.x>
8. Ehlers N, Bramsen T, Sperling S. Applanation tonometry and central corneal thickness. *Acta Ophthalmol*. 1975; 53:34-43.
9. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. М.: Реал Тайм; 2015;54-55.
Iomdina EN, Bauer SM, Kotlyar KE. *Biomekhanika glaza: teoreticheskiye aspekty i klinicheskiye prilozheniya* [Eye biomechanics: theoretical aspects and clinical applications]. M.: Real Time; 2015;54-55. (In Russ.).
10. Тугеева Э.Э., Бржецкий В.В. Особенности измерения внутриглазного давления у детей. *Офтальмологические ведомости*. 2016; 9(3):23-30.
Tugeeva EE, Brzheskiy VV. Features of measuring intraocular pressure for children. *Oftal'mologicheskiye vedomosti = Ophthalmic Statements*. 2016; 9(3):23-30. (In Russ.).
11. Качан Н.А., Тойкулиев Т.К. Классификация врожденной глаукомы. *Глаукома*. 2004; (4):46-47.
Kachan NA, Toykuliev TK. Classification of congenital glaucoma. *Glaukoma = Glaucoma*. 2004; (4):46-47. (In Russ.).
12. Балашевич Л.И., Качанов А.Б. Клиническая кернеотопография и aberromетрия. М. 2008;50-55.
Balashevich LI, Kachanov AB. *Klinicheskaya korneotopografiya i aberrometriya* [Clinical corneotopography and aberrometry]. M. 2008;50-55. (In Russ.).
13. Krzyzanowska-Berkowska P, Asejczyk-Widlicka M, Pierscionek B. Intraocular pressure in a cohort of healthy eastern European schoolchildren: variations in method and corneal thickness. *BMC Ophthalmol*. 2012; 12(61):280-289.
14. Бауэр С.М., Качанов А.Б., Семенов Б.Н., Слесорайтис Е. О влиянии толщины роговицы на показатели внутриглазного давления при измерении ВГД аппланационными методами. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. М. 2007;119-124.
Bauer SM, Kachanov AB, Semenov BN, Slesoraitis E. On the effect of corneal thickness on intraocular pressure indicators when measuring IOP using applanation methods. In: *Biomekhanika glaza. Sbornik trudov konferentsii* [Biomechanics of the eye. Proceedings of the conference]. M. 2007;119-124. (In Russ.).

Поступила 14.12.2020

Received 14.12.2020

Принята к печати 29.01.2021

Accepted 29.01.2021

Исследование ретинопротекторных эффектов ретиналамина в экспериментальной модели фотохимического повреждения сетчатки кролика

© А.А. СУЕТОВ, С.И. АЛЕКПЕРОВ, М.А. ОДИНОКАЯ, А.А. КОСТИНА

ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить функциональные и морфологические эффекты применения пептидного биорегулятора (ретиналамин) при моделировании фотохимического повреждения сетчатки кролика.

Материал и методы. Исследование выполнено на 36 кроликах (72 глаза), рандомизированных в четыре равные группы: в двух опытных группах ретиналамином («Герофарм», Россия) вводили парабулбарно в каждый глаз в дозе 0,25 мг/кг массы животного курсом 10 дней с 1-го и 10-го дня эксперимента соответственно, в двух контрольных группах в том же порядке вводили изотонический раствор натрия хлорида. Для моделирования фотохимического повреждения сетчатки в течение 20 сут проводили воздействие светом с длиной волны 405 нм, плотностью мощности 5 мВт/см² и ежедневной экспозицией 4 ч. До, а также через 10, 20 и 30 сут от начала засвета регистрировали мультифокальную и ритмическую 30 Гц электро-ретинограмму (мфЭРГ и рЭРГ), проводили гистологическое исследование образцов сетчатки с количественной оценкой апоптоза клеток сетчатки методом TUNEL.

Результаты. Офтальмоскопические признаки дегенерации сетчатки выявлены на 6–10-е сутки во всех группах. При регистрации мфЭРГ и рЭРГ во всех группах отмечено значимое снижение амплитуды пиков N1 и P1, ретинальной плотности биоэлектрического ответа компонента P1, а также амплитуды рЭРГ на 10-е и 20-е сутки от начала светового воздействия ($p < 0,001$ в сравнении со значениями фона) и незначимое увеличение показателей на 30-е сутки. При гистологическом исследовании выявлено значимое уменьшение количества клеток в наружном ядерном слое и увеличение доли апоптотических клеток в наружном и внутреннем ядерных слоях на 10-е и 20-е сутки эксперимента с уменьшением на 30-е сутки (после прекращения светового воздействия). Сравнение групп, получавших инъекции ретиналамина с 1-го или 10-го дня светового воздействия, между собой и с группами контроля не выявило значимых различий ни по одному из исследуемых показателей ($p > 0,05$).

Заключение. В модели фотохимического повреждения сетчатки кролика не выявлено значимых функциональных и морфологических данных, свидетельствующих о наличии нейрорепараторных эффектов у препарата «Ретиналамин».

Ключевые слова: фотохимическое повреждение, сетчатка, пептидные биорегуляторы, ретиналамин, ретинопротекция, нейрорепарация.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суетов А.А. — e-mail: ophtalm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8670-2964>

Алекперов С.И. — e-mail: salekperov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1612-8100>

Одинокая М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-2318-4995>

Костина А.А. — <https://orcid.org/0000-0003-2624-6431>

Автор, ответственный за переписку: Суетов А.А. — e-mail: ophtalm@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Суетов А.А., Алекперов С.И., Одинокая М.А., Костина А.А. Исследование ретинопротекторных эффектов ретиналамина в экспериментальной модели фотохимического повреждения сетчатки кролика. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):57–67. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705157>

Retinoprotective effects of Retinalamin studied in an experimental model of photochemical damage to rabbit retinas

© А.А. СУЕТОВ, С.И. АЛЕКПЕРОВ, М.А. ОДИНОКАЯ, А.А. КОСТИНА

State Research and Experimental Institute of Military Medicine, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Purpose — to investigate functional and morphological effects of peptide bioregulator (Retinalamin) in modeling of photochemical damage to rabbit retina.

Material and methods. The study was conducted on 36 rabbits (72 eyes) randomized into 4 equal groups: two experimental groups received parabolbar injections of Retinalamin («Geropharm», Russia) in each eye in dosages of 0.25 mg/kg in a course of 10 days starting from day 1 and day 10 of the experiment, respectively, and two control groups that received injections of normal solution with the same regimen. To simulate photochemical damage to the retina, exposure to light with a wavelength of 405 nm, a power density of 5 mW/cm² and daily exposure time of 4 h was performed for 20 days. Multifocal and flicker 30 Hz electroretinogram

(mfERG and fERG) were recorded, and histological studies of retina samples with quantitative assessment of retinal cells apoptosis by the TUNEL method were conducted before, as well as 10, 20 and 30 days after the start of light exposure.

Results. Ophthalmoscopic signs of light-induced retinal degeneration were revealed 6–10 days after start of exposure in all groups. When registering mfERG and fERG in all groups, there was a significant decrease in the amplitude of N1 and P1 peaks, retinal density of the electric response of the P1 component, as well as the amplitude of fERG on days 10 and 20 after the beginning of light exposure ($p < 0.001$ in comparison with the background values), and a slight increase in the indicators on day 30. Histological examination revealed a significant decrease in the number of cells in the outer nuclear layer and an increase in the proportion of apoptotic cells in the outer and inner nuclear layers on days 10 and 20 of the experiment, with a decrease on day 30 (after cessation of light exposure). Comparison of the groups receiving Retinalamin injections from days 1 or 10 of light exposure between themselves and the control groups revealed no significant differences in any of the studied parameters ($p > 0.05$).

Conclusion. No significant functional and morphological evidence of neuroprotective effects of Retinalamin were found in the model of photochemical damage to rabbit retinas.

Keywords: photochemical damage, retina, peptide bioregulators, Retinalamin, retinoprotection, neuroprotection.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Suetov A.A. — e-mail: ophtalm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-8670-2964>

Alekperov S.I. — e-mail: salekperov@rambler.ru; <https://orcid.org/0000-0002-1612-8100>

Odinokaya M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-2318-4995>

Kostina A.A. — <https://orcid.org/0000-0003-2624-6431>

Corresponding author: Suetov A.A. — e-mail: ophtalm@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Suetov AA, Alekperov SI, Odinokaya MA, Kostina AA. Retinoprotective effects of Retinalamin studied in an experimental model of photochemical damage to rabbit retinas. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):57–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705157>

Одной из наиболее распространенных причин необратимого снижения зрения у лиц старше 50 лет является возрастная макулярная дегенерация (ВМД), характеризующаяся хроническим течением и двусторонним вовлечением центральных отделов сетчатки, при этом многие вопросы этиологии и патогенеза ВМД остаются неизученными, хотя и установлен ряд факторов, предрасполагающих к развитию заболевания [1]. В то же время имеющиеся средства и методы профилактики и лечения ВМД не позволяют обеспечить полноценное восстановление функции сетчатки, а наблюдаемые эффекты препаратов, за исключением ингибиторов ангиогенеза, применяемых в поздних стадиях заболевания, по результатам разных исследований, незначительны или носят противоречивый характер [2].

В качестве перспективного направления в лечении ВМД и других заболеваний сетчатки с хроническим прогрессирующим течением рассматривается нейропротекторная (ретинопротекторная) терапия, основными целями которой являются защита нейрональных структур сетчатки от повреждения и обеспечение полноценного восстановления функции и структуры ткани [3]. Используемые для ретинопротекции препараты относятся к различным фармакологическим группам и имеют различные точки приложения. В России из ретинопротекторных препаратов наибольшее распространение в клинической практике получила группа пептидных биорегуляторов, в частности ретиналамин [4, 5].

Ранее нейропротекторные эффекты ретиналамина изучались и были описаны в ряде экспери-

ментальных и клинических исследований. В частности, авторами исследований сообщалось об ускорении закрытия клетками пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) экспериментально индуцированных дефектов сетчатки, снижении степени угнетения функционального состояния сетчатки, митогенных эффектах в культурах клеток со стимулирующей пролиферации и дифференцировки клеток [5–8]. Тем не менее точные механизмы действия препарата остаются неизвестными, а объем клинических исследований эффектов ретиналамина при ВМД значительно преобладает над количеством экспериментальных исследований.

Цель исследования — изучить функциональные и морфологические эффекты применения пептидного биорегулятора (ретиналамин) при моделировании фотохимического повреждения сетчатки кролика.

Материал и методы

Животные. Исследование выполнено на 36 кроликах (72 глаза) породы шиншилла (самцы массой 2,0–2,3 кг). В период исследования животные содержались в условиях 12-часовой циклической смены дня и ночи (при смене освещенности 200–300 лк/15–20 лк), имели достаточный доступ к воде и корму, при этом все эксперименты были проведены в соответствии с международными рекомендациями по работе с лабораторными животными, Стокгольмской декларацией о гуманном обращении с лабораторными животными и одобрены локальным

этическим комитетом ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Минобороны России.

Всех животных рандомизировали в четыре равные группы по 9 животных (18 глаз) — две опытные группы и две контрольные. В группе Опыт 1 (O1) введение препарата начинали с 1-го дня воздействия, в группе Опыт 2 (O2) на 10-е сутки эксперимента соответственно (с начала светового воздействия). В группах Контроль 1 и Контроль 2 (K1 и K2) соответственно с 1-го и 10-го дня эксперимента вводили изотонический раствор натрия хлорида. С целью ослепления исследования все животные перед рандомизацией были промаркированы с присвоением порядкового номера, не связанного с отнесением к той или иной группе; сотрудники, выполнявшие электрофизиологические и морфологические исследования, не были осведомлены о принадлежности исследуемого животного к той или иной группе (опытной или контрольной).

Введение исследуемого препарата. В опытных группах препарат пептидного биорегулятора ретиналамин («Герофарм», Россия) вводили парабульбарно в дозе 0,25 мг/кг массы животного в каждый глаз (суммарно каждому кролику ежедневно 0,5 мг/кг массы животного). Лиофилизат в каждой ампуле препарата (5 мг) перед введением растворяли в 4 мл изотонического раствора натрия хлорида. В контрольных группах осуществляли парабульбарное введение изотонического раствора натрия хлорида в эквивалентном объеме (по 0,2 мл на каждый глаз). Введение в каждой группе осуществляли ежедневно в течение 10 дней 1 раз в сутки по завершении очередного сеанса светового воздействия.

Световое воздействие на животных. Фотохимическое повреждение сетчатки моделировали в условиях наркоза (ксилазин 5 мг/кг и кетамина гидрохлорид 35 мг/кг внутримышечно за 15 мин до манипуляций), мидриаза (циклопентолат 1%), местной анестезии (оксибупрокаина гидрохлорид 0,4%) и наложения векорасширителя. Засвет центральных отделов сетчатки (до 50° поля зрения) осуществляли с помощью расфокусированного посредством оптической системы луча диодного лазера с длиной волны 405 нм, плотностью энергии у поверхности роговицы 5 мВт/см² в режиме непрерывной генерации и экспозиции 4 ч (с 11:00 до 15:00). Воздействие на оба глаза одновременно осуществляли у всех животных ежедневно в течение 20 сут, при этом животные вне воздействия находились в условиях 12-часовой смены светового и темного периода (9:00 и 21:00). В период воздействия глазную поверхность увлажняли 0,3% раствором гипромеллозы.

Методы электрофизиологического исследования. Для оценки биоэлектрической активности сетчатки проводили регистрацию ритмической и мультифокальной электроретинограммы (рЭРГ и мфЭРГ со-

ответственно) с помощью соответствующих модулей электрофизиологического комплекса «Нейро-ЭРГ» (ООО «Нейрософт», Россия) в соответствии со стандартами ISCEV [9, 10]. Исследование осуществляли в условиях наркоза (ксилазин 5 мг/кг и кетамина гидрохлорид 35 мг/кг внутримышечно за 15 мин до манипуляций) и медикаментозного мидриаза (инстилляция циклопентолата 1% в конъюнктивальный мешок). Животных помещали в специальный бокс, позволявший мягко фиксировать голову наркотизированного животного в заданном положении. В качестве активного (роговичного) электрода использовали ретинографический электрод «крючок», закрепляя его за нижнее веко в условиях местной анестезии (оксибупрокаина гидрохлорид 0,4%). Референтный и заземляющий электроды располагали на ушных раковинах. Сопротивление под электродами не превышало 0,3 кОм.

Регистрацию рЭРГ проводили после световой адаптации в течение 15 мин. Стимуляцию осуществляли ганцфельд-стимулятором с частотой 30 Гц и интенсивностью вспышек 3 кд/м². При анализе учитывали результаты 30 усреднений и анализировали амплитуду ответа (мкВ).

При регистрации мфЭРГ световую стимуляцию проводили на расстоянии 25 см с использованием паттерна высокого разрешения с ячейками паттерна гексагональной формы (61 гексагон в паттерне), охватывающего 30° поля зрения. Кролика располагали перед паттерн-стимулятором так, чтобы центр роговицы находился напротив фиксационной метки стимулятора, а плоскость монитора стимулятора была параллельна фронтальной плоскости глазного яблока, при этом стабильность фиксации и расположения в течение каждого сеанса регистрации контролировали с помощью видеокамеры. Для визуализации стимулируемого участка сетчатки производили съемку на фундус-камере Topcon TRC300CW (Topcon, Япония), при этом диск зрительного нерва занимал положение 12 ч условного циферблата как на фото, так и на записи мфЭРГ. Коэффициент усиления сигнала составил 50 000, полоса пропускания усилителя — 2–200 Гц. М-последовательность представляла собой псевдослучайное предъявление темного или светлого стимула в гексагоне с частотой 75 Гц при средней яркости стимула 16,6 кд/м² и контрастности 99,3%. Время записи в каждом сегменте составляло 13,65 с, всего было усреднено 511 стимулов М-последовательности. При анализе в ответе первого порядка оценивали амплитуду (нВ) пиков P1 и N1, ретинальную плотность биоэлектрической ответа пика P1 (нВ/град²), сравнивая усредненные по всему паттерну значения.

Регистрацию электрофизиологических показателей у всех животных осуществляли перед началом воздействия, через 10, 20 и 30 сут после начала светового воздействия.

Морфологическое исследование. Для морфологического исследования в каждой группе выводили по три кролика (шесть глаз) на 10, 20 и 30-е сутки эксперимента. После эвтаназии путем передозировки наркоза забирали глазные яблоки животных, фиксировали в 10% нейтральном растворе формалина и подвергали гистологической проводке с заливкой в парафиновые блоки по стандартному протоколу и последующим приготовлением серийных срезов толщиной 5 мкм, которые затем окрашивали гематоксилином и эозином. При световой микроскопии оценивали характер изменений структуры сетчатки, подсчитывали среднее количество ядер в наружном ядерном слое (НЯС; фоторецепторы). В качестве гистологического контроля использовали серийные срезы сетчатки шести интактных глаз кроликов, не задействованных в эксперименте, при этом порядок подготовки и окрашивания срезов не отличался от используемого в исследовании.

TUNEL. Для оценки апоптотической гибели клеток сетчатки применяли окраску методом TUNEL (Terminal deoxynucleotid transferase-mediated dUTP-biotin Nick-End Labeling), позволяющего посредством специфического связывания терминальной деоксинуклеотидилтрансферазы с 3'-концом нити ДНК верифицировать фрагменты ДНК, распадающейся под действием Mg^{2+}/Ca^{2+} -зависимых эндонуклеаз [11]. Окрашивание проводили с помощью набора Click-iT™ TUNEL Colorimetric IHC Detection Kit в соответствии с инструкцией изготовителя (Thermo Fisher Scientific, США) с использованием в качестве хромогена 3,3'-диаминобензидина (DAB). Качество окрашивания оценивали по контрольным препаратам в составе набора.

Количественная оценка морфологических изменений. Для количественного анализа из каждого глазного яблока изготавливали пять срезов, выполняя их с интервалом 40 мкм в вертикальном направлении, так чтобы они проходили через зрительный нерв и перпендикулярно сосудистым пучкам. Подсчет клеток в каждом срезе осуществляли в трех полях зрения при увеличении 400, при этом учитывали клетки на участке протяженностью 5 мм ниже диска зрительного нерва (на уровне зрительной полоски — области центрального наилучшего зрения у кроликов). Для анализа использовали средние показатели общего количества клеток в НЯС и внутреннем ядерном слое (ВЯС) сетчатки в поле зрения (кл/пз) и долю апоптотических клеток в них (%).

Статистический анализ. Анализ результатов производили в пакете программ Statistica 10.0 (Stat Soft Inc., США) с помощью непараметрических методов. Результаты представлены в виде $M \pm SD$. Анализ различий значений показателей в разные периоды тестирования проводили с использованием критерия Вилкоксона. При сравнении значений между опытными и контрольными группами использовали

U-критерий Манна—Уитни. Статистически достоверными считали результаты с уровнем значимости меньше 0,05.

Результаты

Офтальмоскопически наблюдаемые изменения сетчатки. У животных из разных групп офтальмоскопически видимые изменения в форме перераспределения пигмента преимущественно в центральных отделах глазного дна были отмечены на 6—10-е сутки светового воздействия, при этом участки гипер- и депигментации были более заметны у кроликов с изначально менее пигментированным глазным дном (рис. 1). Площадь и наблюдаемая интенсивность перераспределения пигмента изменялись, преимущественно нарастая, на протяжении всего периода эксперимента, в том числе после завершения светового воздействия (период 21—30-х суток эксперимента).

Функциональные изменения сетчатки. При регистрации мфЭРГ во всех группах (опытных и контрольных) было отмечено значимое снижение амплитуды пиков N1 и P1, а также ретинальной плотности биоэлектрического ответа компонента P1 на 10-е и 20-е сутки от начала светового воздействия ($p < 0,001$ при сравнении со значениями фона во всех группах) и незначимое увеличение показателей на 30-е сутки эксперимента при сравнении со значениями, зарегистрированными на 20-е сутки воздействия (см. таблицу). Амплитуда и ретинальная плотность биоэлектрического ответа пиков, снижаясь по всей площади стимулируемой сетчатки, изменялись неравномерно в различных участках сетчатки (рис. 2).

Попарное сравнение показателей между опытными и контрольными группами, а также между двумя опытными группами в разные периоды регистрации не выявило значимых различий в усредненных по всему стимулируемому паттерну значениях амплитуды и ретинальной плотности ответа пиков P1 и N1 ($p > 0,05$).

При регистрации рЭРГ в ответ на световую стимуляцию с частотой 30 Гц во всех группах наблюдалось значимое снижение амплитуды ответа на 10-е и 20-е сутки засвета с незначительным (и не значимым) увеличением на 30-е сутки эксперимента (см. таблицу), при этом между опытными и контрольными группами не было выявлено значимых различий амплитуды регистрируемого ответа ($p > 0,05$).

Морфологические изменения в сетчатке. В глазах, забранных на 10-е сутки воздействия, были выявлены дегенеративные изменения сетчатки в форме вакуолизации и фрагментации наружных сегментов фоторецепторов, уменьшения толщины НЯС (рис. 3, а) за счет значимого снижения количества клеток фоторецепторов ($283,3 \pm 33,3$ кл/пз в

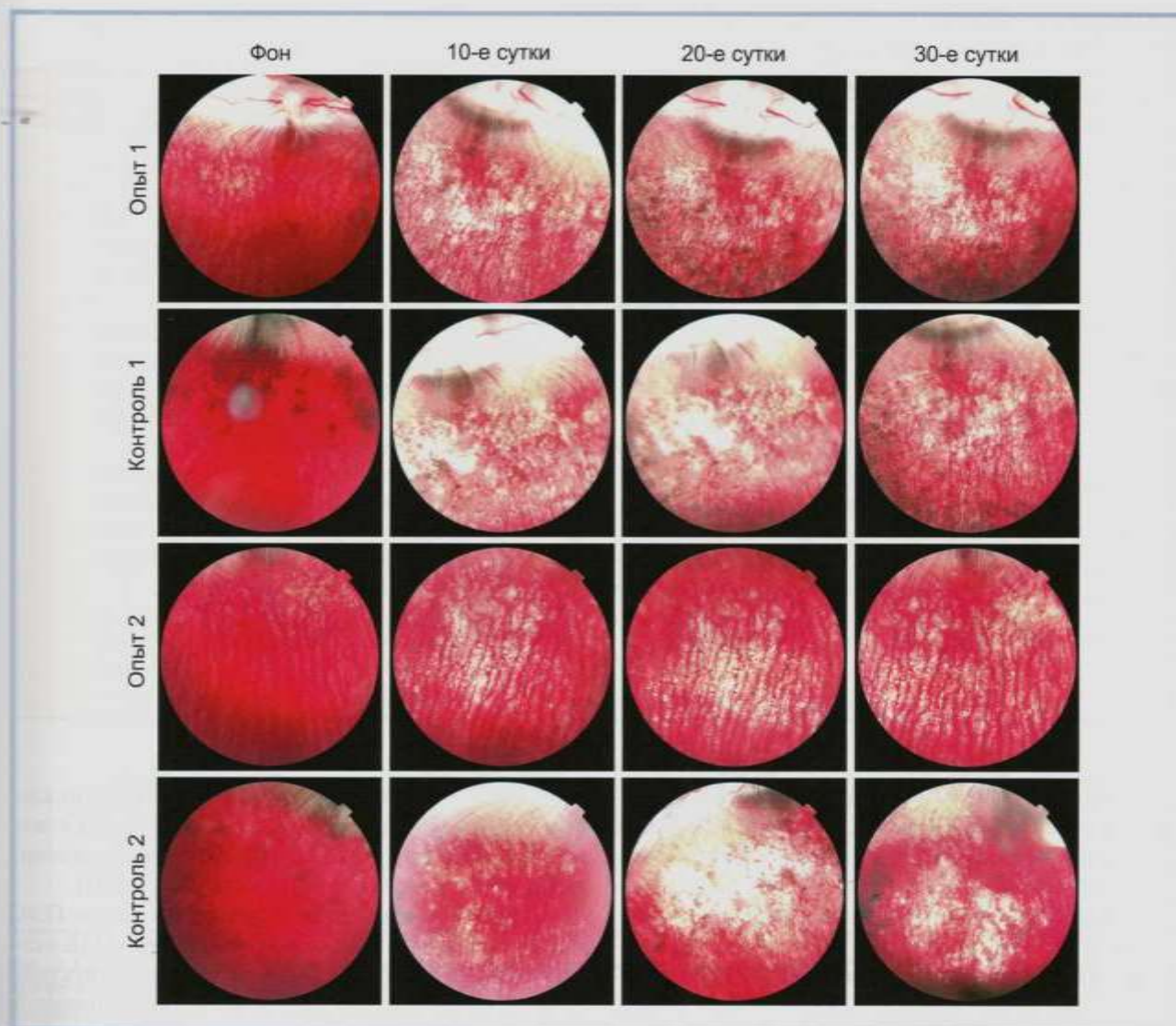


Рис. 1. Примеры динамики дегенеративных изменений на глазном дне в течение эксперимента в разных группах.

Fig. 1. Examples of the progression of degenerative changes in eye fundus during the experiment in different groups.

группе О1, $p=0,03$; $268,0 \pm 29,1$ кл/пз в группе К1, $p=0,009$; $258,8 \pm 36,5$ кл/пз в группе О2, $p=0,02$; $281,5 \pm 31,2$ кл/пз в группе К2, $p=0,04$) в сравнении с сетчаткой из гистологического контроля ($322,8 \pm 28,9$ кл/пз; рис. 3, б). В сетчатке глаз, забранных на 20-е сутки воздействия, наблюдали полную или частичную утрату наружных сегментов фоторецепторов с еще большим истончением НЯС и уменьшением количества клеток в нем ($215,0 \pm 41,1$ кл/пз в группе О1, $p=0,004$; $197,3 \pm 40,5$ кл/пз в группе К1, $p=0,002$; $196,0 \pm 39,8$ кл/пз в группе О2, $p=0,002$; $208,8 \pm 42,4$ кл/пз в группе К2, $p=0,002$) при сравнении с гистологическим контролем, а также пролиферацию и миграцию, в том числе во внутренние слои сетчатки клеток ПЭС (см. рис. 3). В глазах, забранных на 30-е сутки эксперимента (через 10 дней после прекращения светового воздействия), морфологические изменения были анало-

гичными выявленным на 20-е сутки, при этом отмечено увеличение, хотя и статистически незначимое, количества клеток в НЯС в сравнении со значениями на 20-е сутки ($219,8 \pm 31,7$ кл/пз в группе О1, $p=0,94$; $211,0 \pm 31,9$ кл/пз в группе К1, $p=0,67$; $223,3 \pm 29,2$ кл/пз в группе О2, $p=0,39$; $229,3 \pm 32,4$ кл/пз в группе К2, $p=0,48$). Анализ количества клеток в ВЯС, несмотря на некоторое снижение количества относительно гистологического контроля, не выявил значимых отличий в образцах сетчатки на 10, 20 и 30-е сутки эксперимента ($p>0,05$; см. рис. 3, б).

Сравнение показателей количества клеток в ВЯС и НЯС сетчатки на 10, 20 и 30-е сутки эксперимента между опытными и контрольными группами не выявило значимых отличий ($p>0,05$).

Оценка апоптоза клеток сетчатки методом TUNEL. В глазах из гистологического контроля

Динамика исследуемых показателей мФЭРГ в группах
Time course of changes in studied mfERG parameters in all groups

Группа	Период регистрации, сутки от начала эксперимента (количество глаз в группах)			
	фон (18 глаз)	10-е (18 глаз)	20-е (12 глаз)	30-е (6 глаз)
I. Мультифокальная электроретинография				
Амплитуда N1, нВ				
O1	18,2±2,3	12,6±2,5	9,8±1,4	10,1±1,5
K1	18,9±1,8	12,7±2,3	9,5±1,7	10,1±1,8
O2	18,7±2,0	12,4±2,1	9,6±1,6	9,9±1,7
K2	18,5±1,9	12,2±2,0	9,9±1,9	10,3±2,0
Амплитуда P1, нВ				
O1	167,7±14,3	125,8±18,5	84,9±18,0	96,4±16,9
K1	171,7±14,9	129,1±17,6	87,6±18,6	105,8±19,1
O2	169,5±14,0	127,5±17,5	80,8±19,7	88,8±22,6
K2	170,1±16,5	130,3±20,4	84,4±19,3	92,9±17,9
Ретинальная плотность биоэлектрического ответа компонента P1, нВ/град ²				
O1	20,9±1,8	15,7±2,3	10,6±2,3	12,0±2,1
K1	21,5±1,9	16,1±2,2	10,9±2,3	13,2±1,5
O2	21,2±1,7	15,9±2,2	10,1±2,5	11,1±2,8
K2	21,3±2,1	16,3±2,6	10,6±2,4	11,6±2,3
II. Ритмическая электроретинография: амплитуда ответа при частоте стимуляции 30 Гц, мкВ				
O1	43,5±4,6	27,5±7,4	17,0±6,2	22,5±7,4
K1	42,9±4,4	27,4±6,9	16,3±5,5	20,2±8,0
O2	42,6±3,9	25,7±6,4	15,1±5,5	17,7±6,6
K2	42,8±4,7	25,4±6,8	16,8±4,2	19,3±6,5

ни в одном из срезов не было выявлено апоптотических клеток в ВЯС сетчатки, выявление на уровне НЯС не превышало двух-трех клеток на весь серийный срез, поэтому дальнейший анализ не включал сравнения с данными гистологического контроля.

В глазах, забранных на 10-е сутки воздействия, доля апоптотических клеток в НЯС составила 10,7±3,1% в группе O1, 11,0±3,5% в группе K1, 10,5±3,6% в группе O2, 11,2±3,1% в группе K2. На 20-е сутки эксперимента доля апоптотических клеток значимо не отличалась от таковой на 10-е сутки (14,3±3,3% в группе O1, $p=0,09$; 14,0±3,6% в группе K1, $p=0,18$; 14,2±3,4% в группе O2, $p=0,13$; 14,2±3,9% в группе K2, $p=0,24$). На 30-е сутки доля апоптотических клеток была значимо меньше в сравнении со значениями на 20-е сутки (5,7±2,8% в группе O1, $p=0,002$; 6,2±3,2% в группе K1, $p=0,004$; 6,2±2,6% в группе O2, $p=0,002$; 6,0±3,0% в группе K2, $p=0,002$).

Содержание апоптотических клеток в ВЯС сетчатки в глазах, забранных на 10-е и 20-е сутки эксперимента, значимо не различалось, составляя на 10-е сутки 5,7±2,5% в группе O1, 6,3±2,8% в группе K1; 5,8±2,4% в группе O2; 6,6±2,4% в группе K2, а на 20-е сутки эксперимента — 6,2±2,3% в группе O1; 6,7±2,6% в группе K1; 6,5±2,6% в группе O2; 6,8±2,4% в группе K2 ($p>0,05$; рис. 4). На 30-е сутки была выявлена меньшая доля апоптотических клеток в группах (4,2±2,3% в группе O1; 4,7±1,9% в группе K1; 4,1±2,1% в группе O2; 4,1±1,8% в группе K2), тем не менее значимых отличий в сравнении с данными на 10-е и 20-е сутки выявлено не было ($p>0,05$; см. рис. 4).

Сравнение показателей доли апоптотических клеток в ВЯС и НЯС сетчатки на 10, 20 и 30-е сутки эксперимента между опытными и контрольными группами не выявило значимых различий ($p>0,05$).

Проведение анализа апоптоза в клетках ПЭС было невозможно ввиду того, что хромоген DAB в составе набора TUNEL окрашивает целевые структуры в такой же коричневый цвет, как и гранулы меланина в составе клеток ПЭС.

Обсуждение

В проведенной работе были исследованы некоторые функциональные и морфологические эффекты курсового применения нейропротекторного препарата «Ретиналамин» при моделировании фотохимического повреждения сетчатки кролика. Ранее сообщалось о наличии значимых эффектов препарата в моделях токсической ретинопатии, вызванной 3% раствором йодистого калия и моноiodуксусной кислоты, а также при лазерном и механическом повреждении сетчатки кролика в эксперименте [12]. В частности, по данным офтальмоскопии введение препарата сопровождалось уменьшением размеров дистрофических очагов и отека сетчатки, по данным ЭРГ снижалось дальнейшее прогрессирование патологического процесса и угнетение функции сетчатки, а на гистологическом уровне в 2,2–2,5 раза ускорялась миграция клеток ПЭС в зону повреждения, стимулировалась их репаративная регенерация [7, 8]. В целом авторы публикаций характеризуют препа-

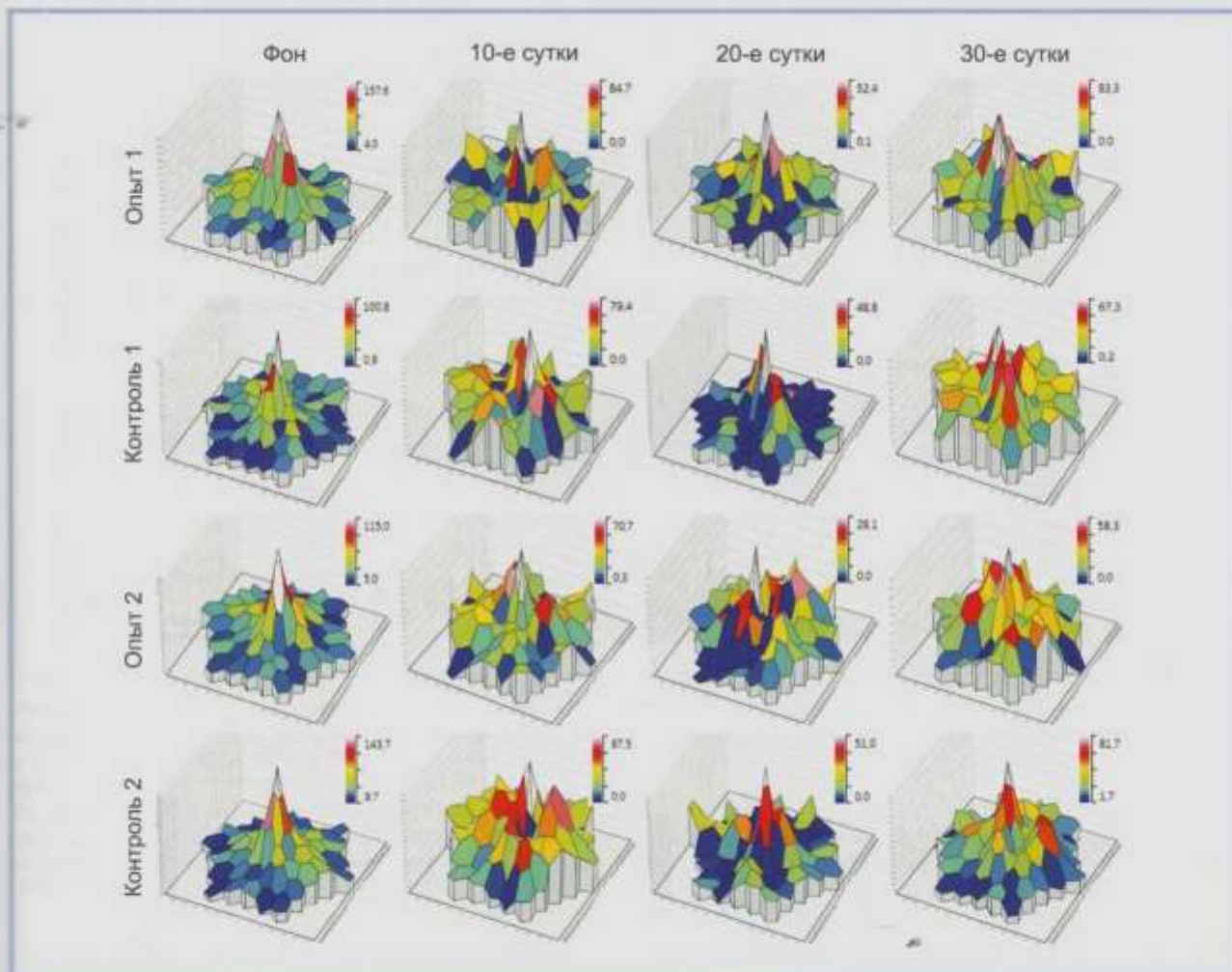


Рис. 2. Примеры динамики ретиальной плотности биоэлектрического ответа компонента P1 (нВ/град²) в течение эксперимента при регистрации мФЭРГ у животных из разных групп.

Цветовая шкала не является единой для всех представленных графиков, каждому 3D-графику соответствует своя шкала.

Fig. 2. Examples of changes in retinal density of bioelectric response of the P1 component (nV/deg²) in the course of the experiment registered with mfERG in animals of different groups.

The color scale is not uniform for all presented graphs, each 3D-graph has its own scale.

рат Ретиналамин как оказывающий тканеспецифическое стимулирующее действие на фоторецепторы сетчатки, способствующий улучшению функционального взаимодействия ПЭС и наружных сегментов фоторецепторов, нормализующий проницаемость сосудов, при этом на клеточном уровне эффекты опосредованы «нормализацией функции клеточных мембран, улучшением внутриклеточного синтеза белка, регуляцией процессов перекисного окисления липидов, способствованием оптимизации энергетических процессов» [13].

В настоящей работе выполнено моделирование фотохимического повреждения сетчатки, имеющего патогенетическое значение при ряде заболеваний сетчатки, в частности при пигментном ретините, а также, возможно, при ВМД [14, 15]. Используемая модель предусматривала избирательное повреждающее воздействие светом с длиной

волны 405 нм на уровне преимущественно наружных слоев сетчатки [14, 16], при этом исключались возможное дополнительное влияние на клетки сетчатки в целом вследствие введения химических агентов (например, моноiodуксусная кислота), термического или механического повреждения. Кроме того, энергетические и временные параметры были выбраны с учетом известных данных порогового воздействия для развития фотохимического повреждения [17]. В результате светового воздействия наблюдались офтальмоскопические, функциональные и морфологические изменения, ранее уже описанные в литературе [18], в частности, дегенеративные изменения в сетчатке с перераспределением пигмента на глазном дне, нарушение структуры наружных слоев сетчатки с увеличением доли апоптотических клеток и, как следствие, угнетение биоэлектрической активности сетчатки в зоне воздействия света.

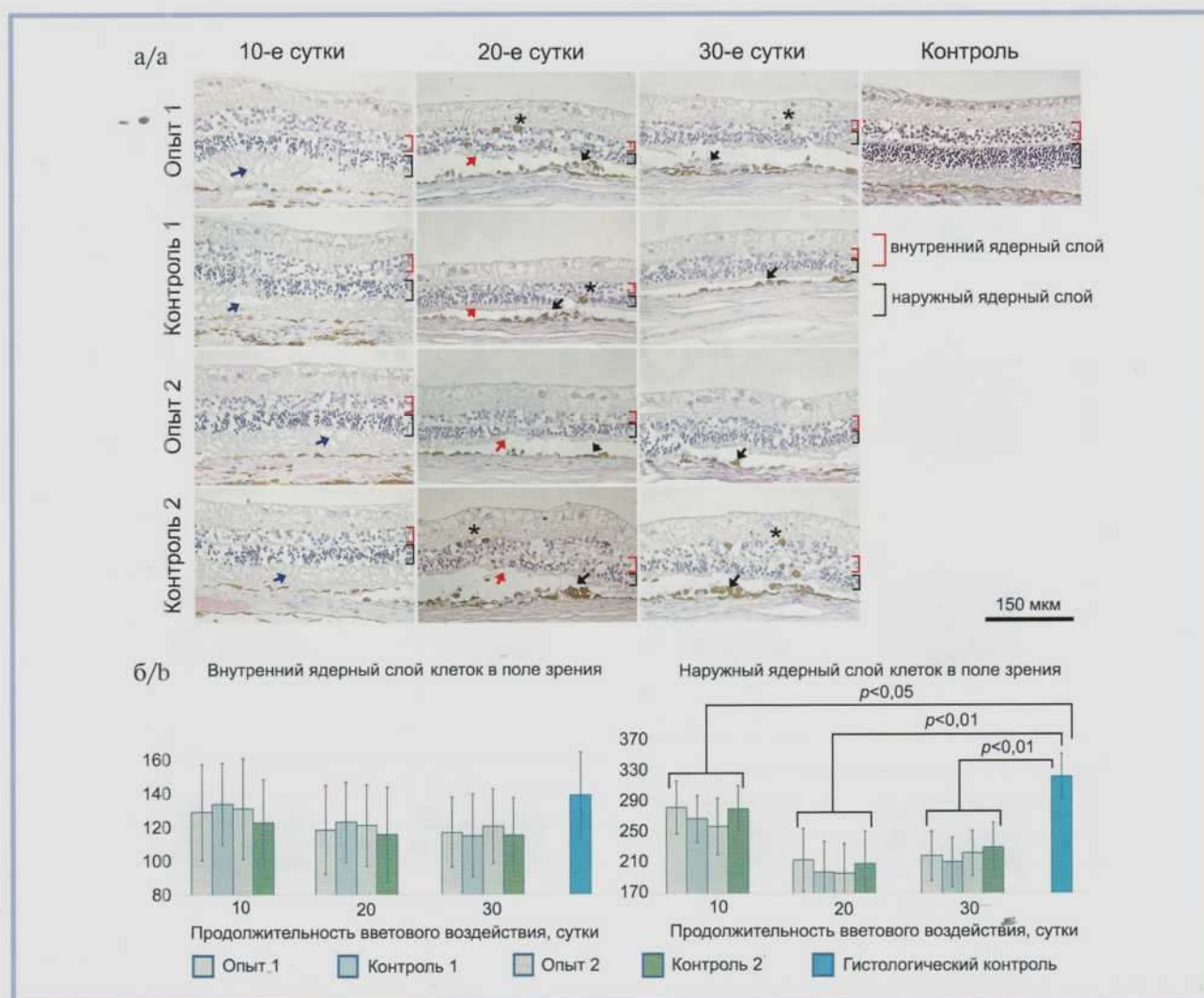


Рис. 3. Морфологические изменения сетчатки, наблюдаемые в разные сроки эксперимента.

а — снижение во всех группах толщины сетчатки преимущественно за счет НЯС, а также ВЯС сетчатки, вакуолизация и фрагментация наружных сегментов фоторецепторов на 10-е сутки воздействия (синие стрелки) с их последующей утратой (красные стрелки) на 20-е и 30-е сутки воздействия, пролиферация (черные стрелки) и миграция, в том числе во внутренние слои сетчатки (звездочки) клеток ПЭС. Окраска гематоксилином и эозином; б — значимое снижение количества клеток НЯС и ВЯС сетчатки в сравнении с гистологическим контролем, наиболее выраженное на 20-е сутки воздействия.

Fig. 3. Morphological changes in the retina observed at different time points during the experiment.

а — decrease of retinal thickness in all groups mainly due to outer and inner retinal nuclear layers, vacuolization and fragmentation of the superficial photoreceptor segments on day 10 of light exposure (blue arrows) with their subsequent loss (red arrows) on days 20 and 30 of exposure, proliferation (black arrows) and migration, including into the inner retinal layers (asterisks) of the retinal pigment epithelium. Stained with hematoxylin and eosin; б — significant decrease of the number of cells in the inner and outer retinal nuclear layers in comparison to histology control, most prominent on day 20 of light exposure.

Наблюдаемые офтальмоскопически изменения в нашем исследовании целенаправленно не анализировались ввиду сложности количественной оценки и возможной субъективности интерпретации изменений на глазном дне. Кроме того, наблюдаемая динамика перераспределения клеток ПЭС не имела выраженных различий в отношении скорости и площади в опытных и контрольных группах; таким образом, в целом она не может считаться критерием, отражающим нейропротективные эффекты, поскольку пролиферативный ответ ПЭС может иметь не только положительные (закрытие дефекта, репарация), но и отрицательные (формирование рубцовой ткани при избыточной пролиферации) стороны [19].

Выбор дозировки препарата основывался на результатах работы [8], при этом с учетом введения в оба глаза каждого животного суммарная доза была выше приведенной в указанном источнике. Кроме того, в эксперименте были выбраны два режима курсового введения препарата — с момента начала светового воздействия и в середине исследования, когда уже развились структурные и функциональные нарушения в сетчатке, при этом для каждого варианта введения препарата была сформирована группа контроля. В результате не было выявлено каких-либо значимых различий не только между опытными и контрольными группами, но и между опытными группами с разными сроками начала введения препарата.

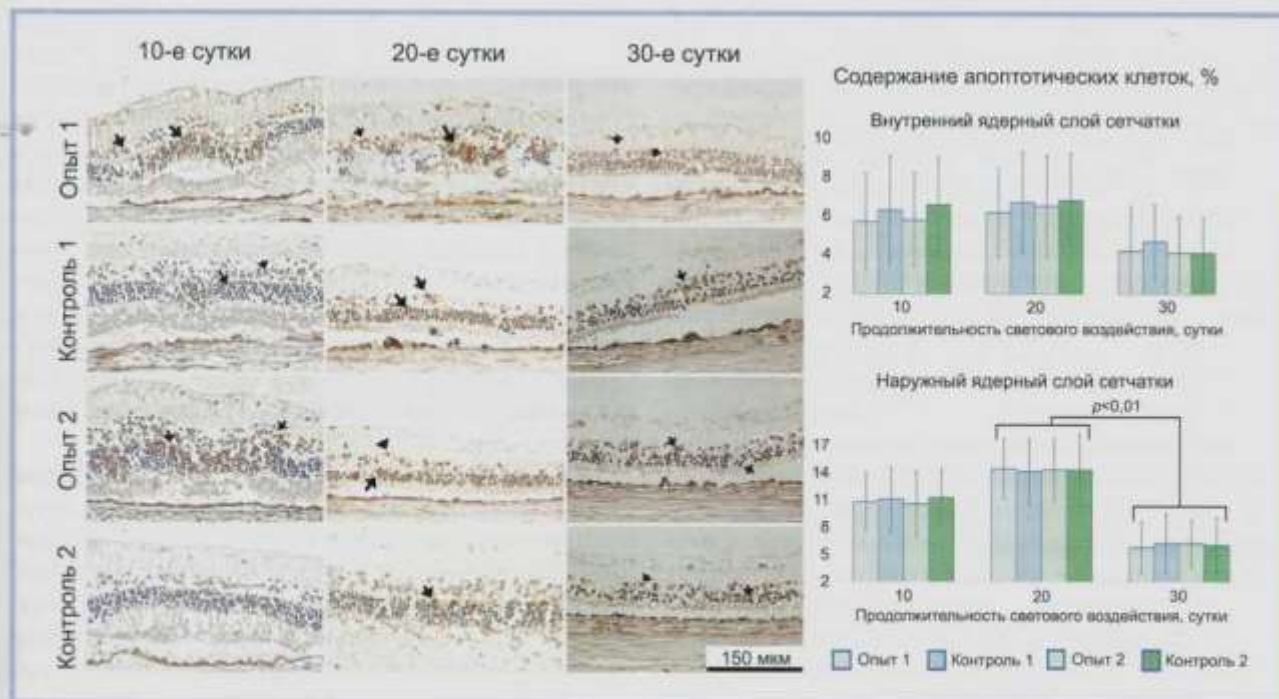


Рис. 4. Детекция апоптотических клеток сетчатки методом TUNEL.

На микрофотографиях — положительное окрашивание ядер апоптотических клеток (коричневый цвет, стрелками показаны примеры) на уровне НЯС и ВЯС в разные сроки эксперимента (подробности в тексте); на графиках — динамика содержания апоптотических клеток в группах в разные сроки эксперимента.

Fig. 4. Apoptotic cells detected in the retina by the TUNEL method.

On the microphotographs — positive staining of the nuclei of apoptotic cells (brown color, arrows indicate examples) at the level of inner and outer retinal nuclear layers at different time points of the experiment (explanations are in the text); on the graphs — changes in amount of apoptotic cells in the study groups at different time points.

В отличие от проведенных ранее работ нами была предпринята попытка «ослепления» исследования: в частности, сотрудники, выполнявшие функциональные и морфологические исследования, не знали, к какой из групп относится каждое тестируемое животное или приготовленный препарат.

В качестве изучаемых функциональных параметров были выбраны показатели мфЭРГ, позволяющей (в отличие от общей ЭРГ, чаще применяемой в исследованиях фотохимического повреждения сетчатки грызунов) оценить локальные изменения биоэлектрической активности центральных отделов сетчатки [20]. Полученные результаты показали неравномерное и зависимое от экспозиции снижение амплитуды локально регистрируемых сигналов по всей площади стимуляции как в опытных, так и в контрольных группах, при этом попарное сравнение опытных и контрольных групп не выявило значимых отличий. При этом через 10 сут после прекращения светового воздействия во всех группах было отмечено частичное восстановление (хотя и не значимое) биоэлектрической активности как локально, так и при расчете усредненного ответа по всей стимулируемой области сетчатки. Последнее наблюдение согласуется с имеющимися данными, свидетельствующими о практически полном восстановлении показателей ЭРГ в период от 2 нед до нескольких меся-

цев после лазерного термического воздействия [21]. Кроме того, поскольку N1- и P1-компоненты мфЭРГ отражают функциональную активность как фоторецепторов, так и (в большей степени) биполярных клеток, полученные функциональные результаты можно экстраполировать и на оценку нейропротективных эффектов ретиналамина на второй нейрон зрительного пути (биполярные клетки) [22].

Помимо мфЭРГ в работе использовали регистрацию ответа на световой стимул, предъявляемый с частотой 30 Гц, что позволило оценить изменения в колбочковом компоненте фоторецепторного слоя. В результате были выявлены сходные с результатами мфЭРГ по динамике изменения амплитуды ответа: угасание с частичным восстановлением после прекращения повреждающего светового воздействия. Таким образом, хотя в работе были использованы только два метода исследования биоэлектрической активности сетчатки, с учетом сопоставимой динамики результатов регистрации можно сделать вывод об отсутствии какого-либо влияния курсов введения препарата на исследуемые показатели функциональной активности сетчатки.

При проведении морфологического исследования оценивались преимущественно НЯС сетчатки как основная зона фотохимического повреждения [14]. При этом в отличие от ранее выполненных

работ не предпринималось попыток количественной оценки изменений в слое ПЭС, поскольку на содержание клеток ПЭС в серийных гистологических срезах оказывает значительное влияние как неоднородность офтальмоскопических изменений пигментации (т.е. зависимость того, на каком уровне будут выполнены гистологические срезы), так и качество гистологических препаратов (например, неверная трактовка артефактов, связанных с отсутствием в срезе слоя клеток, наложением или толщиной препарата в целом). Кроме того, пигмент меланин в составе клеток ПЭС ввиду высокой внутриклеточной концентрации и сходства с хромогеном DAB, используемым для иммуногистохимического окрашивания, не позволил оценить апоптоз клеток ПЭС в эксперименте. Таким образом, морфологическая оценка влияния препарата сводилась, главным образом, к изучению изменений в слое фоторецепторов, страдающих в первую очередь, а также в ВЯС, оцениваемом по общему количеству визуализируемых ядер клеток ввиду отсутствия дифференцированной окраски клеточных типов (биполярные, амакриновые и другие клетки). Полученные результаты динамики изменения количества клеток и уровня апоптоза клеток в группах согласуются с имеющимися данными, наглядно иллюстрируя итог фотохимического повреждения [18, 23]. Выявленная обратимость эффектов повреждения в форме незначительного увеличения числа клеток фоторецепторов и снижения доли клеток с апоптозом после прекращения светового воздействия, вероятно, была связана с выбранными параметрами энергии и экспозиции, поскольку при более интенсивном воздействии в различных исследованиях были описаны исходы в форме атрофии с полным исчезновением НЯС [23].

Проведенное исследование показало, что курсовое применение ретиналамина, начатое как с 1-го дня светового воздействия, так и спустя 10 дней, не имело значимого влияния на динамику гибели клеток НЯС и ВЯС сетчатки, т.е. нейропротекторного эффекта по отношению к нейроэпителию, а также клеткам ВЯС в эксперименте выявлено не было.

Ограничением проведенного исследования является отсутствие данных о распределении препара-

рата в тканях и его концентрации в сетчатке, хотя производителем и описана невозможность такового ввиду многокомпонентности препарата и отсутствия точных данных о его составе. В то же время введение препарата осуществляли предписанным инструкцией и используемым в опубликованных ранее работах способом (парабульбарно) в дозировке, равной применяемому ранее или превышающей их. Период наблюдения после прекращения светового воздействия составил только 10 сут, что не позволяет сделать выводы о динамике восстановления структуры и функциональной активности поврежденной сетчатки в более отдаленные сроки.

Кроме того, настоящее исследование вследствие ограниченности ресурсов не включало в себя всестороннюю оценку возможных эффектов препарата, поэтому полученные результаты не позволяют в полной мере проводить их экстраполяцию на заболевания, не связанные патогенетическими механизмами с использованной моделью фотохимического повреждения.

Заключение

В исследовании на модели фотохимического повреждения сетчатки кролика не получено значимых функциональных и морфологических данных, которые свидетельствовали бы о наличии нейропротекторных эффектов у препарата «Ретиналамин». Результаты эксперимента, а также недостаточные данные имеющихся экспериментальных работ диктуют необходимость более тщательного экспериментального исследования эффектов препарата.

Участие авторов:

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

Сбор и обработка материала: С.А., А.С., М.О., А.К.

Статистическая обработка: А.С., А.К.

Написание текста: А.С., М.О.

Редактирование: С.А.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng C-Y, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Global Health*. 2014;2(2):106-116. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(13)70145-1)
- Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392(10153):1147-1159. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31550-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31550-2)
- Barkana Y, Belkin M. Neuroprotection in ophthalmology: a review. *Brain Res Bull*. 2004;62(6):447-453. [https://doi.org/10.1016/s0361-9230\(03\)00071-6](https://doi.org/10.1016/s0361-9230(03)00071-6)
- Нероев В.В., Зайцева О.В. Обзор научных исследований эффективности ретиналамина при возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(4):79-82. Neroev VV, Zaitseva OV. Investigations in the effectiveness of retinalamin in age-related macular degeneration therapy: a review. *Rossiyskiy oftalmologicheskii zhurnal*. 2015;8(4):79-82. (In Russ.).
- Еричев В.П., Петров С.Ю., Волжанин А.В. Метаанализ клинических исследований эффективности ретинопротекторной терапии «сухой» формы ВМД с применением препарата ретиналамин по динамике остроты зрения. *РМЖ*. 2017;17(4):219-226. Eriчев VP, Petrov SYu, Volzhanin AV. Efficiency of retinoprotective dry AMD therapy with Retinalamin: a randomized clinical trials meta-analysis based on the dynamics of visual acuity. *RMJ*. 2017;17(4):219-226. (In Russ.).

6. Хавинсон В.Н., Малинин В.В., Трофимова С.В., Земчихина В.Н. Индукционная активность пептидов сетчатки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002;134(11):560-563. Khavinson VKh, Malinin VV, Trofimova SV, Zemchikhina VN. Induction activity of retinal peptides. *Bull Exp Biol Med*. 2002;134(11):560-563. (In Russ.).
7. Хавинсон В.Н., Земчихина В.Н., Трофимова С.В., Малинин В.В. Влияние пептидов на пролиферативную активность клеток и пигментного эпителия. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003;135(6):700-702. Khavinson VKh, Zemchikhina VN, Trofimova SV, Malinin VV. Peptide influence on the cell and pigment epithelium proliferative activity. *Bull Exp Biol Med*. 2003;135(6):700-702. (In Russ.).
8. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Бикбулатов Р.М. Макулярная дегенерация сетчатки в эксперименте. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2012;7(3):53-56. Bikbov MM, Faizrahmanov RR, Yarmukhametova AL, Bikbulatov RM. Retinal macular degeneration in experimental study. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2012;7(3):53-56. (In Russ.).
9. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Documenta Ophthalmologica*. 2014;130(1):1-12. <https://doi.org/10.1007/s10633-014-9473-7>
10. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Palmowski-Wolfe AM. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Documenta Ophthalmologica*. 2011;124(1):1-13. <https://doi.org/10.1007/s10633-011-9296-8>
11. Oberhaus SM. TUNEL and immunofluorescence double-labeling assay for apoptotic cells with specific antigen(s). *Methods Mol Biol*. 2003;218:85-96.
12. Антонов А.А., Макарова А.С., Решикова В.С. Экспериментальные исследования эффективности ретиналамина. *Национальный журнал глаукома*. 2017;16(3):98-102. Antonov AA, Makarova AS, Reshchikova VS. Experimental studies of Retinalamin efficacy. *Russian journal of glaucoma*. 2017;16(3):98-102. (In Russ.).
13. Вельская И.И., Прокопьев Е.А., Конта А.В. Ретиналамин в комплексном лечении пигментной дистрофии сетчатки. *Офтальмология. Восточная Европа*. 2016;6(1):132-140. Vel'skaya II, Prokopiev EA, Konta AV. Retinalamin in treatment of pigmentary retinal dystrophy. *Ophthalmology. Eastern Europe*. 2016;6(1):132-140. (In Russ.).
14. Wu J, Seregard S, Algvere PV. Photochemical damage of the retina. *Surv Ophthalmol*. 2006;51(5):461-481. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2006.06.009>
15. Saenz-de-Viteri M, Heras-Mulero H, Fernández-Robredo P, et al. Oxidative stress and histological changes in a model of retinal phototoxicity in rabbits. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:637137. <https://doi.org/10.1155/2014/637137>
16. Vicente-Tejedor J, Marchena M, Ramirez L, Garcia-Ayuso D, Gomez-Vicente V, Sanchez Ramos C. Removal of the blue component of light significantly decreases retinal damage after high intensity exposure. *PLoS ONE*. 2018;13(3):e0194218. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194218>
17. Ван Норрен Д., Горджелз Т. Спектр действия фотохимического повреждения сетчатки. Обзор данных по монохроматическому порогу. *Полупроводниковая светотехника*. 2014;3(29):54-59. Van Norren D, Gordzhelz T. The spectrum of action of photochemical damage to the retina. Review of the data on monochromatic threshold. *Poluprovodnikovaya svetotekhnika*. 2014;3(29):54-59. (In Russ.).
18. Shang YM, Wang GS, Sliney DH, Yang CH, Lee LL. Light-emitting-diode induced retinal damage and its wavelength dependency in vivo. *Int J Ophthalmol*. 2017;10(2):191-202. <https://doi.org/10.18240/ijo.2017.02.03>
19. Stern J, Temple S. Retinal pigment epithelial cell proliferation. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015;240(8):1079-1086. <https://doi.org/10.1177/1535370215587530>
20. Gjörloff KW, Andréasson S, Ghosh F. mfERG in normal and lesioned rabbit retina. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:83-89. <https://doi.org/10.1007/s00417-005-0019-2>
21. Schechner R, Gdalon M, Cohen D, Meyer E, Zonis S, Perlman I. Recovery of the electroretinogram in rabbits after argon laser photocoagulation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1987;28(9):1605-1613.
22. Зольникова И.В., Шамшинова А.М. Мультифокальная электроретинография: происхождение и клиническое значение. *Вестник офтальмологии*. 2005;121(3):47-50. Zolnikova IV, Shamshinova AM. Multifocal electroretinography: origin and diagnostic value. *Vestnik oftalmologii*. 2005;121(3):47-50. (In Russ.).
23. Kim GH, Kim HI, Paik SS, Jung SW, Kang S, Kim IB. Functional and morphological evaluation of blue light-emitting diode-induced retinal degeneration in mice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(4):705-716. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3258-x>

Поступила 05.09.2019

Received 05.09.2019

Принята к печати 13.11.2019

Accepted 13.11.2019

Значение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в диагностике миопической хориоидальной неоваскуляризации

© С.И. ЖУКОВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести всестороннюю оценку сетчатки и хориоида при патологической миопии (ПМ), осложненной субретинальной неоваскуляризацией, выявить изменения, определяющие особенности формирования миопических субретинальных неоваскулярных мембран (СНМ).

Материал и методы. Обследовано 48 пациентов (40 женщин, 8 мужчин в возрасте от 18 до 54 лет) с ПМ, осложненной субретинальной неоваскуляризацией. Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Результаты. СНМ выявлена у 48 обследованных пациентов с ПМ на 56 глазах (у 8 пациентов процесс был двусторонним). Выраженное увеличение переднезадней оси глаза сопровождалось экстремальным истончением хориоида, дистрофическими изменениями заднего полюса, снижением остроты зрения. В 20% случаев (11 глаз) заболевание было выявлено в активной фазе, в 37,5% (21 глаз) — в рубцовой фазе, в 43% (27 глаз) — на стадии атрофии. Кровоток внутри мембран регистрировался на всех стадиях патологического процесса. Перфорирующие интрасклеральные сосуды, сообщающиеся с неоваскулярными мембранами, визуализировались у всех пациентов. Заполнение этих сосудов контрастным веществом в раннюю артериальную фазу флуоресцентной ангиографии позволяет предположить, что это ветви коротких задних цилиарных артерий (КЗЦА).

Заключение. Ключевое звено патогенеза неоваскуляризации при миопии — патологический ангиогенез, при котором ветви КЗЦА являются источником формирования СНМ.

Ключевые слова: миопическая хориоидальная неоваскуляризация, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии, патологическая миопия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Жукова С.И. — <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Автор, ответственный за переписку: Жукова С.И. — e-mail: zhuksvetlana@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Жукова С.И. Значение оптической когерентной томографии с функцией ангиографии в диагностике миопической хориоидальной неоваскуляризации. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):68–77. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705168>

Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of myopic choroidal neovascularization

© S.I. ZHUKOVA

Irkutsk Branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center «Eye Microsurgery», Irkutsk, Russia

ABSTRACT

Purpose — to perform a complex assessment of the retina and choroid in patients with pathological myopia (PM) complicated by subretinal neovascularization, and to determine the changes that govern the development of myopic subretinal neovascular membrane (SNM).

Material and methods. The study examined 48 patients (40 females, 8 males) aged 18 to 54 years with pathological myopia complicated by SNM. All patients underwent standard ophthalmological examination including optical coherence tomography (OCT).

Results. Myopic SNM was detected in 56 eyes of 48 examined PM patients (the process was bilateral in eight patients). A pronounced increase in the axial eye length was accompanied by extreme thinning of the choroid, dystrophic changes in the posterior pole, and decreased visual acuity. In 20% of cases (11 eyes), the disease was detected during its active phase, in 37.5% (21 eyes) — scarring stage, in 43% (27 eyes) — atrophy stage. The blood flow inside the membranes was recordable at all stages of the pathological process. Perforating intrascleral vessels that communicate with neovascular membranes could be seen in all patients. The filling-up of these vessels with contrast in the early arterial phase of fluorescein angiography (FA) suggests that they are the branches of the short posterior ciliary arteries (SPCA).

Conclusion. The key link in the pathogenesis of myopic SNM is pathological arteriogenesis, in which the branches of the SPCA are the source of the formation of neovascular membranes.

Keywords: myopic choroidal neovascularization, optical coherence tomography angiography, pathological myopia.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Zhukova S.I. — <https://orcid.org/0000-0002-0227-7682>

Corresponding author: Zhukova S.I. — e-mail: zhukswetlana@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Zhukova S.I. Optical coherence tomography angiography in the diagnosis of myopic choroidal neovascularization. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):68–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/ofthalm202113705168>

Число близоруких людей во всем мире неуклонно увеличивается. Согласно прогнозу Американской академии офтальмологии (American Academy of Ophthalmology), к 2050 г. около 50% населения Земли будут близорукими [1], что указывает на пандемическую тенденцию распространения заболевания. С ростом заболеваемости миопией в целом увеличивается доля пациентов с миопией высокой степени, что в свою очередь повышает риск развития патологической миопии (ПМ) [2], характеризующейся чрезмерным прогрессирующим увеличением переднезадней оси (ПЗО) глаза и дегенеративными изменениями заднего полюса [3–7].

Субретинальные неоваскулярные мембраны (СНМ) при ПМ встречаются у 5–10% больных [2, 8–12], в 62% случаев они выявляются у лиц моложе 50 лет; у трети пациентов они развиваются на обоих глазах [11]. СНМ являются основной причиной необратимой слепоты у лиц молодого и среднего возраста [12, 13]. Несмотря на то что в настоящее время имеются достаточно четкие представления о механизмах формирования ангиогенеза в целом [10], регуляция процессов формирования СНМ при миопии до конца не определена. Являясь классическим примером неоангиогенеза сетчатки, миопическая субретинальная неоваскуляризация обладает рядом специфических признаков, отличающих ее от неоваскуляризации при других заболеваниях [13–16].

Цель исследования — провести всестороннюю оценку сетчатки и хориоидеи при ПМ, осложненной субретинальной неоваскуляризацией, и выявить изменения, определяющие особенности миопических СНМ.

Материал и методы

Обследовано 48 пациентов (40 женщин, 8 мужчин в возрасте от 18 до 54 лет) с ПМ, осложненной субретинальной неоваскуляризацией. *Критерии включения:* возраст старше 18 лет, длина глазного яблока более 26 мм, наличие СНМ парафовеолярно или юкстафовеолярно. *Критерии исключения:* системные заболевания, низкая прозрачность оптических сред, наличие в анамнезе сопутствующих заболеваний глазного яблока (нарушение ретинального кровотока, увеиты, грубые нарушения витреоретинальных взаи-

моотношений, предшествующие хирургические вмешательства).

Всем пациентам проведено комплексное офтальмологическое обследование, включающее оптическую когерентную томографию (ОКТ).

Структурные изменения сетчатки и ретинального пигментного эпителия (РПЭ) оценивали по протоколам стандартного трехмерного сканирования. Толщину хориоидеи и размеры мембраны измеряли в мануальном режиме по протоколам «Radial scan», выполненным через центр фовеа. Толщина хориоидеи измерялась от РПЭ до склеро-хориоидального сочленения в проекции фовеа. Размеры мембраны определяли на вертикальных и горизонтальных сканах. Для характеристики СНМ использовали ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА), позволяющую одновременно визуализировать как структурные (b-скан, анфас-изображения), так и гемодинамические изменения (сосудистые карты). Мембраны локализовали относительно фовеа и слоев сетчатки с учетом ее сегментации. Ангиоархитектонику и активность мембран оценивали на уровне наружной сетчатки (от наружного плексиформного слоя до РПЭ) и хориокапилляров (в 30 мкм ниже РПЭ). В случаях неоднозначной трактовки активности СНМ по данным ОКТА выполнялась флюоресцентная ангиография (ФАГ). Мембраны с гиперфлюоресценцией в ранней фазе и накоплением красителя в поздней расценивались как активные. Данные ФАГ и ОКТА сопоставлялись между собой.

Результаты

Миопическая СНМ у 48 обследованных пациентов с ПМ выявлена на 56 глазах (у 8 пациентов процесс был двусторонним). Выраженное увеличение ПЗО глаза сопровождалось экстремальным истончением и нарушением сегментации хориоидеи, дистрофическими изменениями заднего полюса, снижением остроты зрения (см. таблицу).

При первичном обращении в 20% случаев (11 глаз) заболевание было выявлено в активной фазе, в 37,5% (21 глаз) — в рубцовой фазе, в 43% (27 глаз) — на стадии атрофии, согласно классификационным признакам миопической неоваскуляризации [10, 11].

Во всех случаях выявлены СНМ второго типа. Гиперрефлективный очаг над пигментным эпителием

Клиническая характеристика исследуемой группы пациентов с ПМ, $M \pm m$ (min—max)

Clinical characteristics of the study patients with PM, $M \pm m$ (min—max)

Показатель	Значение
Количество пациентов/глаз	48/56
Пол (мужчины/женщины)	8/40
Возраст, годы	42,50±12,46 (18—54)
Максимально скорректированная острота зрения	0,3±0,2 (0,03—0,8)
Рефракция, дптр	−13,5±3,6 (от −7,5 до 20,0)
Длина глаза, мм	29,5±0,8 (27,9—32,4)
Размеры мембраны, мкм	
вертикальный	271,5±105,6 (127—517)
горизонтальный	913,4±308,4 (511—1849)
Толщина хориоидеи, мкм	49,7±26,6 (30—150)

субфовеолярно (44,6% случаев, 25 глаз) и юкстафовеолярно (55,4%, 31 глаз) визуализировался на всех стадиях патологического процесса. Размеры очага, его рефлективность и количество субретиальной

и интратретиальной жидкости, изменение сетчатки в проекции очага варьировали.

В активной стадии границы очага ступенчатые, как правило, визуализируется субретиальный экссудат. Количество интратретиальной жидкости незначительное, нередко определяется только по данным ОКТ (рис. 1). Степень зрелости новообразованных сосудов и выраженность активности СНМ могут значительно различаться.

Выявлено два типа мембран: дезорганизованные с мелкими незрелыми сосудами (рис. 2) и мембраны со структурированной сетью более зрелых переплетающихся сосудов (рис. 1, 3, 4). Субретиальная жидкость в глазах с мембраной 1-го подтипа отсутствует, в глазах с мембраной 2-го подтипа ее объем варьирует и зависит от степени активности сосудов и размеров мембраны. Сеть новообразованных сосудов визуализируется на уровне наружной сетчатки и хориокапилляров. Сегментация хориоидеи нарушена, нередко в скане на уровне хориокапилляров присут-

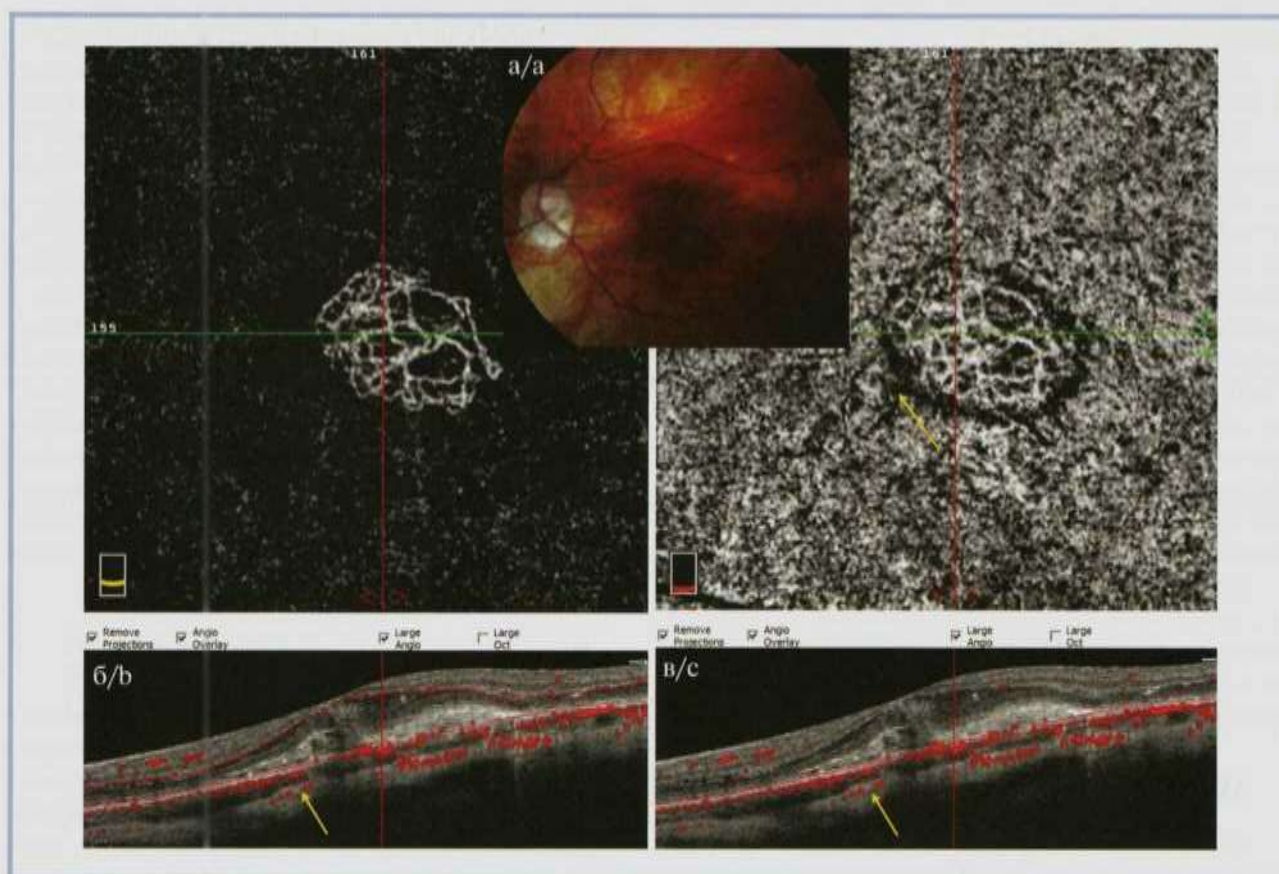


Рис. 1. Результаты обследования пациентки М. 32 лет. Миопическая СНМ, активная стадия. ПЗО — 28,49 мм, vis — 0,2.

а — фотография глазного дна; б — ОКТ-А 3×3 мм и б-скан — уровень наружной сетчатки; в — ОКТ-А 3×3 мм и б-скан — уровень хориокапилляров. Деформация фовеолярного профиля, субфовеолярный гиперрефлективный очаг с нечеткими границами, субретиальная экссудация, в проекции мембраны эллипсоидная зона и наружная пограничная мембрана сохранены, умеренный отек нейросенсорной сетчатки, гипорефлективный ареол вокруг мембраны на уровне хориокапилляров, хориоидея тонкая, интрасклеральный сосуд, сообщающийся с очагом неоваскуляризации (стрелка).

Fig. 1. Examination of patient M., 32 years old, myopic SNM, active stage. Axial eye length — 28.49 mm, vis — 0.2.

а — eye fundus image; б — OCT-A 3x3 mm and b-scan — outer retinal layer; в — OCT-A 3x3 mm and b-scan — choriocapillaris layer. Deformation of the foveolar profile, subfoveal hyperreflective focus with fuzzy borders, subretinal exudation, the ellipsoid zone and the outer boundary membrane are preserved in the membrane projection, moderate edema of the neurosensory retina, a hyporeflective areole around the membrane at the choriocapillaris layer, the choroid is thin, an intrascleral vessel communicating with the neovascularization focus (arrow).

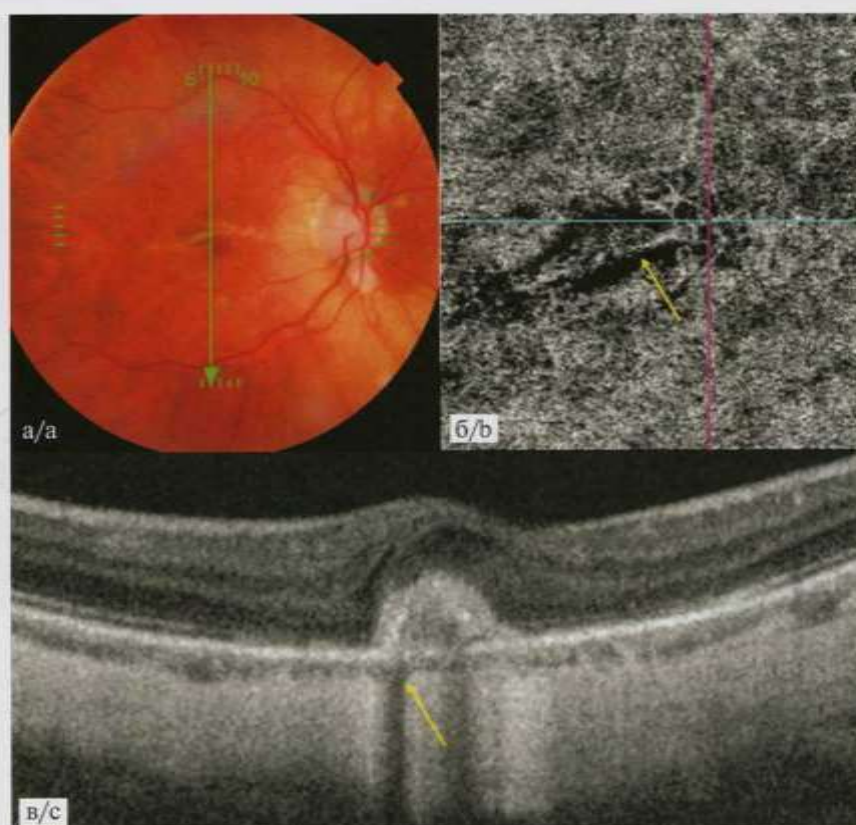


Рис. 2. Результаты обследования пациентки С. 37 лет. Миопическая СНМ, активная стадия. ПЗО — 29,93 мм, vis — 0,6.

а — фотография глазного дна: умеренно пигментированный очаг неоваскуляризации по ходу «лаковой трещины»; б — ОКТА 3×3 мм, уровень хориокапилляров: по ходу «лаковой трещины» дефект хориокапилляров, в просвете которого визуализируются приводящий сосуд и дезорганизованная сеть мелких капилляров с гипорефлективным ореолом; сегментация хориоидеи нарушена, в верхней части скана визуализируются сосуды среднего калибра; в — структурная ОКТ: юкстафовеальный гиперрефлективный очаг; умеренный отек нейросенсорной сетчатки в проекции мембраны; наружная пограничная мембрана в проекции СНМ отсутствует; усиление рефлективности склеры по краю мембраны обусловлено дефектами мембраны Бруха и пигментного эпителия, хориоидея тонкая, в толще склеры видны интрасклеральные сосуды, сообщающиеся с мембраной.

Fig. 2. Examination of patient S, 37 years old, myopic SNM, active stage. Axial eye length — 29.93 mm, vis — 0.6.

а — eye fundus image: a moderately pigmented neovascularization focus along the «lacquer cracks», in its lumen the feeding vessel and disorganized network of small capillaries with hyporeflective halo can be seen; segmentation of the choroid is distorted, visible contour of medium caliber blood vessels can be seen at the top part of the scan image; c — structural OCT: a juxtafoveal hyperreflective focus; moderate edema of the neurosensory retina in projection of the membrane; the outer limiting membrane is absent in projection of the SNM; the increased reflexivity of the sclera along the edge of the membrane is due to defects in the Bruch's membrane and pigment epithelium, the choroid is thin, intrascleral vessels communicating with the membrane can be seen in the sclera.

ствуют сосуды различного калибра. В толще склеры по краю мембраны или под ней визуализируются один или несколько крупных сосудов, перфорирующих склеру и сообщающихся с СНМ.

В стадии рубцевания отмечаются уплощение СНМ и увеличение рефлективности их поверхности. Выявляются дистрофические изменения наружной сетчатки в проекции мембран. Прогрессируют дефекты РПЭ и мембраны Бруха, по краю мембран формируются зоны атрофии (рис. 5). Диаметр новообразованных сосудов увеличивается, петли сосудов становятся крупнее, их упаковка — менее плотной, площадь и интенсивность гипорефлективного ареола на уровне хориокапилляров уменьшаются (см. рис. 5, в). Перфорирующие интрасклеральные сосуды, сообщающиеся с СНМ, визуализируются как при структурной ОКТ, так и при ОКТА.

Обращает на себя внимание достаточно быстрое рубцевание миопических СНМ с отложением пигмента и формированием зон атрофии вокруг мембраны (рис. 6–8). Как известно, субретинальная атрофия является основной причиной снижения зрительных функций [9, 16, 17].

При динамическом наблюдении за пациентами выраженность дистрофических изменений неуклонно прогрессирует как у пациентов, получающих анти-VEGF-терапию (см. рис. 6, 7), так и при естественном течении заболевания (рис. 9).

На стадии атрофии мембраны имеют неправильную форму, перифокально выявляются обширные зоны субретинальной атрофии. Видны дефекты мембраны Бруха, в проекции которых фоторецепторы, РПЭ и хориоидея отсутствуют (см. рис. 8). На уровне наружной сетчатки и хориокапилляров визуализиру-

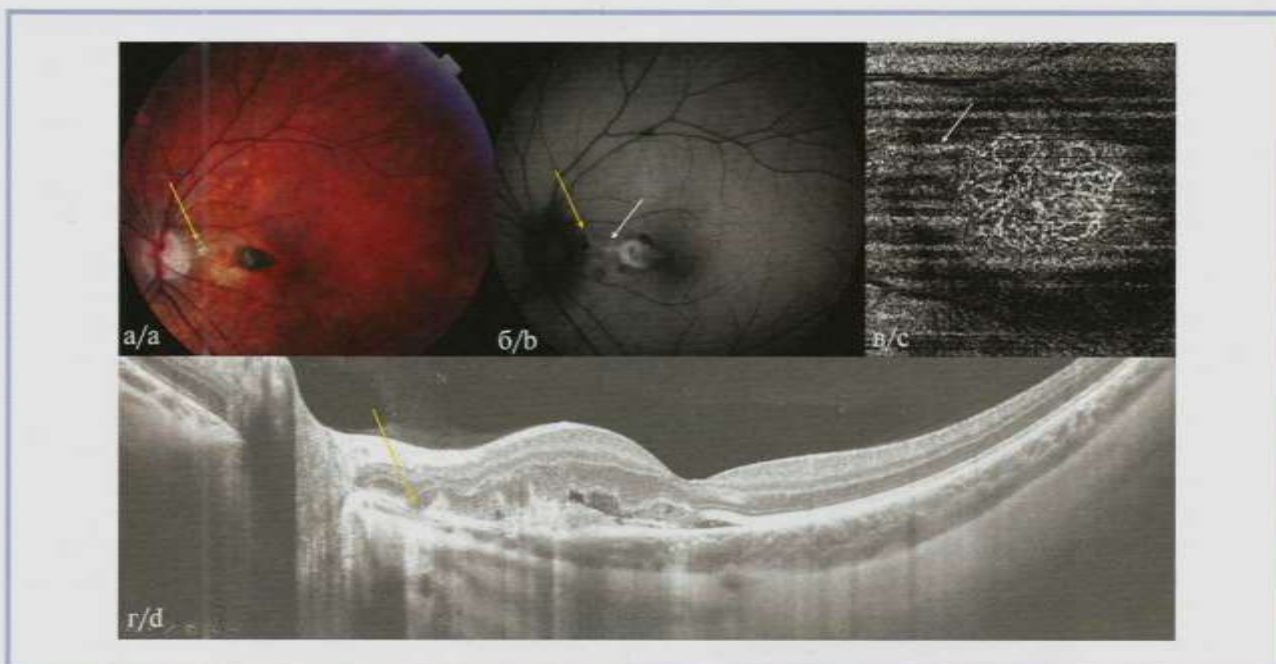


Рис. 3. Результаты обследования пациентки Б. 18 лет. Миопическая СНМ, активная стадия. ПЗО — 26,8 мм, vis — 0,4.

а — фотография глазного дна: пигментированный юкстафовеальный очаг неоваскуляризации; парапамиллярные дефекты пигментного эпителия (желтая стрелка); б — аутофлюоресценция: гипофлюоресценция соответствующая дефектам пигментного эпителия (желтая стрелка); гиперфлюоресценция очага неоваскуляризации и по ходу приводящего сосуда (белая стрелка); в — ОКТА 3×3 мм, уровень наружной сетчатки: сеть мелких ветвящихся новообразованных сосудов с большим количеством анастомозов; крупный приводящий сосуд (белая стрелка); г — структурная ОКТ: выраженное истончение хориоидеи; дефекты пигментного эпителия и мембраны Бруха (желтая стрелка) парафовеально; юкстафовеальный очаг неоваскуляризации; скопление субретинальной жидкости субфовеально; эллипсоидная зона, наружная пограничная мембрана сохранены.

Fig. 3. Examination of patient B., 18 years old, myopic SNM, active stage. Axial eye length — 26.8 mm, vis — 0.4.

а — eye fundus image: pigmented juxtafoveal focus of neovascularization; parapapillary defects of the pigment epithelium (yellow arrow); б — autofluorescence: hypofluorescence corresponding to defects in the pigment epithelium (yellow arrow); hyperfluorescence of the neovascularization focus and along the course of the afferent vessel (white arrow); в — OCT-A 3×3 mm, outer retinal layer: a network of small branching newly formed vessels with a large number of anastomoses; a large afferent vessel (white arrow); г — structural OCT: pronounced thinning of the choroid; defects of the pigment epithelium and Bruch's membrane (yellow arrow) in parafovea; juxtafoveal focus of neovascularization; subfoveal accumulation of subretinal fluid; ellipsoid zone, outer limiting membrane is preserved.

ются зрелые новообразованные сосуды, окруженные плотным фиброзным кольцом, в зоне атрофии отчетливо видны приводящие интрасклеральные сосуды с током крови в просвете (см. рис. 9, б).

Таким образом, кровоток внутри мембран регистрировался на всех стадиях патологического процесса. Перфорирующие интрасклеральные сосуды, сообщающиеся с СНМ, визуализировались у всех пациентов. Регистрация кровотока в мембране на стадии атрофии при отсутствующей хориоидеи позволяет предположить, что его источником являются интрасклеральные сосуды. Факт заполнения этих сосудов контрастным веществом у всех пациентов в раннюю артериальную фазу позволяет утверждать, что это ветви коротких задних цилиарных артерий (КЗЦА) (рис. 10).

Обсуждение

Миопическая субретинальная неоваскуляризация является основной причиной потери центрального зрения у пациентов с ПМ. По мнению К. Ohno-Matsui и соавт. [2], большинство миопических СНМ формируется в проекции «лаковых трещин», которые представляют собой механические разрывы

в комплексе «РПЭ — мембрана Бруха — хориокапилляры» при чрезмерном растяжении оболочек глазного яблока. G. Querques и соавт. [17] предположили, что истончение склеры миопического глаза в месте перфорирующего сосуда является локусом *minoris resistentiae*, выдвинув гипотезу о причинно-следственной связи лаковых трещин и сосудов, перфорирующих склеру, в глазах с ПМ.

После внедрения в клиническую практику ОКТ с модулем улучшенной глубины изображения (Enhanced depth imaging — EDI SD OCT) и ОКТА интрасклеральные перфорирующие сосуды были описаны как гипорефлекторные структуры, проходящие через толщу склеры и в большинстве случаев заканчивающиеся в сосудистой оболочке непосредственно под СНМ [18, 19]. Высокая распространенность этих сосудов в проекции СНМ, по мнению С. Giuffrè и соавт. [19], представляют собой компенсаторный механизм, направленный на минимизацию ишемии хориоидеи и наружной сетчатки. Высказываются мнения, что перфорирующие сосуды могут обладать избирательным сродством к СНМ для питания/дренирования фиброваскулярной сети [18—21]. R.N. Louzada и соавт. [18], а позднее Т. Ishida



Рис. 4. Результаты обследования пациентки Б., 17 лет. Миопическая СНМ, активная стадия. ПЗО — 27,2 мм, vis — 0,4.

а — изображение, полученное при помощи сканирующего лазерного офтальмоскопа (красная стрелка указывает положение и направление скана); б — структурная оптическая когерентная томограмма: выраженное истончение хориоидеи перипапиллярно; дефект пигментного эпителия и мембраны Бруха (желтая стрелка), через который под сетчатку проникает интравитреальный сосуд — ветвь короткой задней цилиарной артерии (белые стрелки).

Fig. 4. Examination of patient B., 17 years old, myopic SNM, active stage. Axial eye length — 27.2 mm, vis — 0.4.

а — scanning laser ophthalmoscope image (red arrow indicates the position and direction of the scan); б — structural OCT: pronounced thinning of the peripapillary choroid; defect of the pigment epithelium and Bruch's membrane (yellow arrow), through which spreads an intraretinal vessel — a branch of the short posterior ciliary artery (white arrows).

и соавт. [21] предположили, что в глазах с очень тонкой сосудистой оболочкой миопическая СНМ может возникать из склеральных сосудов. На сегодняшний день нет единого мнения по поводу того, являются эти сосуды артериями [21] или венами [20].

Результаты нашего исследования продемонстрировали наличие перфорирующих интрасклеральных сосудов, сообщающихся с СНМ у всех пациентов, включенных в группу. Во всех случаях заполнение сосудов контрастным веществом происходило в раннюю артериальную фазу. Кровоток внутри мембран регистрировался на всех стадиях патологического процесса. Эти наблюдения подтверждают возможность того, что миопическая СНМ формируется из ветвей КЗЦА; это объясняет наличие кровотока в мембране на стадии атрофии при отсутствующей сосудистой оболочке, ставя под сомнение происхождение неоваскуляризации из сосудов хориоидеи.

Безусловно, для анализа и лучшего понимания патогенетических механизмов формирования СНМ при ПМ необходимы дальнейшие исследования на большем количестве клинического материала.

Заключение

Данные, полученные на основе сканирования сетчатки в режиме ангиографии (ОКТА), позволяют говорить о том, что ключевое звено патогенеза формирования миопической СНМ — патологический ангиогенез, при котором ветви КЗЦА являются

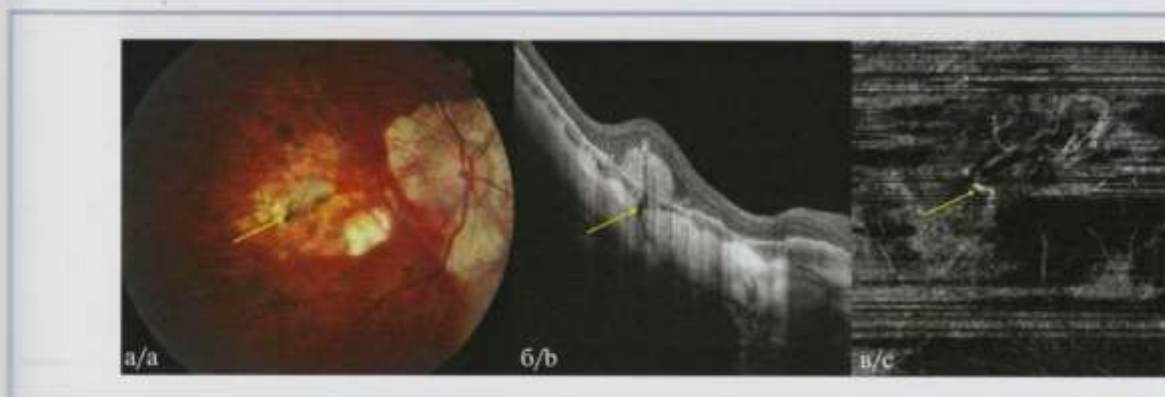


Рис. 5. Результаты обследования пациента Д., 35 лет. Миопическая СНМ. ПЗО — 29,86 мм, vis — 0,1.

а — фотография глазного дна: фовеолярный субретинальный очаг серого цвета с участками гиперпигментации, перифокально диспигментация, очаги субретинальной атрофии по краю мембраны, между фовеа и диском зрительного нерва, обширная зона перипапиллярной атрофии; б — структурная оптическая когерентная томограмма: гиперрефлективный субретинальный очаг; умеренная экссудация нейросенсорной сетчатки по краю очага; интритрихоидальная трансмиссия, усиление рефлективности склеры, обусловленные дефектами РПЭ вокруг мембраны; хориоидея тонкая, в основном визуализируются крупные сосуды, отсутствуют хориокапилляры и сосуды среднего калибра, что и обуславливает ее неравномерную толщину; в зоне, соответствующей очагу атрофии, хориоидальные сосуды отсутствуют; интрасклеральный сосуд, сообщающийся с СНМ, ход которого прослеживается внутри мембраны; в — ОКТА 3×3 мм, уровень наружной сетчатки: крупный привходящий сосуд (стрелка), петли более мелких новообразованных сосудов.

Fig. 5. Examination of patient D., 35 years old, myopic SNM. Axial eye length — 29.86 mm, vis — 0.1.

а — eye fundus image: gray foveal subretinal focus with areas of hyperpigmentation, perifocal dyspigmentation, foci of subretinal atrophy along the edge of the membrane, an extensive area of peripapillary atrophy between the fovea and the optic disc; б — structural OCT: hyperreflective subretinal focus; moderate exudation in the neurosensory retina along the edge of the focus; stroke-shaped transmission, increased reflexivity of the sclera due to defects in the RPE around the membrane; the choroid is thin, mostly the large vessels can be seen, choriocapillaris and medium-sized vessels are absent, which is the cause of its uneven thickness; in the area corresponding to the atrophy focus, choroidal vessels are absent; an intrascleral vessel communicating with the SNM, its course can be traced inside the membrane; в — OCT-A 3×3 mm, outer retinal layer: a large afferent vessel (arrow), loops of smaller newly formed vessels.



Рис. 6. Фотографии глазного дна пациентки Л. 18 лет. Миопическая СНМ, стадия рубцевания. ПЗО — 30,2 мм.

а — при первичном обращении: СНМ в непосредственной близости от «лаковой трещины», интенсивная пигментация вокруг мембраны, небольшое кровоизлияние по ходу «лаковой трещины» с противоположной стороны; б — через 2,5 мес: отмечается увеличение мембраны, усиление пигментации и формирование хориоретинальной атрофии по нижнему краю мембраны.

Fig. 6. Eye fundus images of patient L., 18 years old, myopic SNM, scarring stage. Axial eye length — 30.2 mm.

а — at the initial examination: SNM in close proximity to the «lacquer crack», intense pigmentation around the membrane, a small hemorrhage along the course of the «lacquer crack» on the opposite side; б — after 2.5 months: enlargement of the membrane, increased pigmentation and formation of chorioretinal atrophy along the lower edge of the membrane.

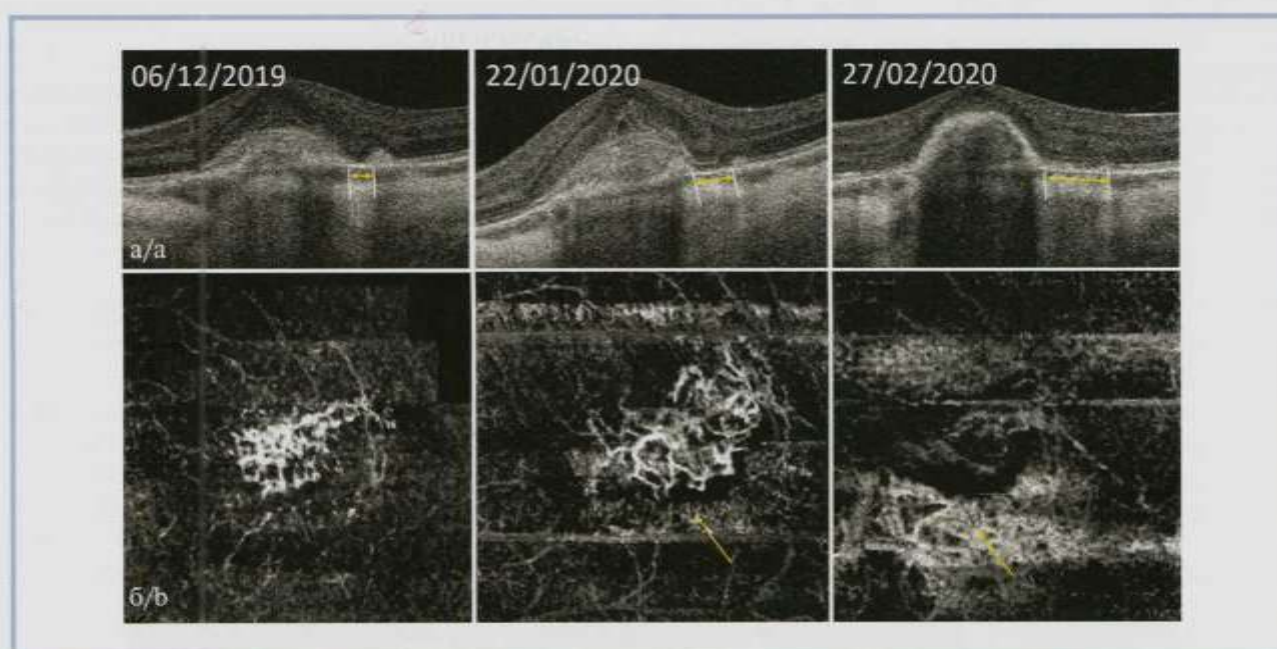


Рис. 7. Изменение миопической СНМ пациентки Л. 18 лет, в ходе динамического наблюдения.

Пациентке выполнены две инъекции анти-VEGF-препарата (в декабре 2019 г. и январе 2020 г.). На фоне купирования активности мембраны как при структурной ОКТ (а), так и при ОКТА (б) отмечается прогрессирующее увеличение площади хориоретинальной дистрофии (стрелки).

Fig. 7. Changes in myopic SNM of patient L., 18 years old, at a follow-up examination.

The patient received 2 anti-VEGF injections (December 2019 and January 2020). Amid ceased membrane activity, both on the structural OCT (a) and OCT-A (b), there is a progressive increase in the area of chorioretinal dystrophy (arrows).

источником формирования СНМ. С позиций базовых патогенетических механизмов формирования патологического процесса это можно рассматривать как структурную компенсацию [22], направленную на уменьшение гипоксии, возникающую в ответ на механическое растяжение оболочек глаза, по-

вреждение РПЭ, мембраны Бруха, микрососудистой сети сетчатки и эндотелиальных клеток при увеличении ПЗО глаза.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.



Рис. 8. Фотография глазного дна пациента М. 45 лет. Миопическая СНМ, стадия атрофии. ПЗО — 31,32 мм.

Формирование хориоретинальной атрофии вокруг мембраны при естественном течении заболевания.

а — при первичном обращении: субфовеолярный округлый очаг неоваскуляризации серого цвета, окруженный кольцом гиперпигментации; б — через 7 лет: обширная зона субретинальной атрофии вокруг СНМ, усиление пигментации мембраны.

Fig. 8. Eye fundus photo of patient M., 45 years old, myopic SNM, atrophy stage. Axial eye length — 31.32 mm.

Formation of chorioretinal atrophy around the membrane in the natural course of the disease.

а — during initial examination: grey subfoveal round-shaped focus of neovascularization, surrounded by a hyperpigmentation ring; б — after 7 years: extensive area of subretinal atrophy around the SNM, increased pigmentation of the membrane.

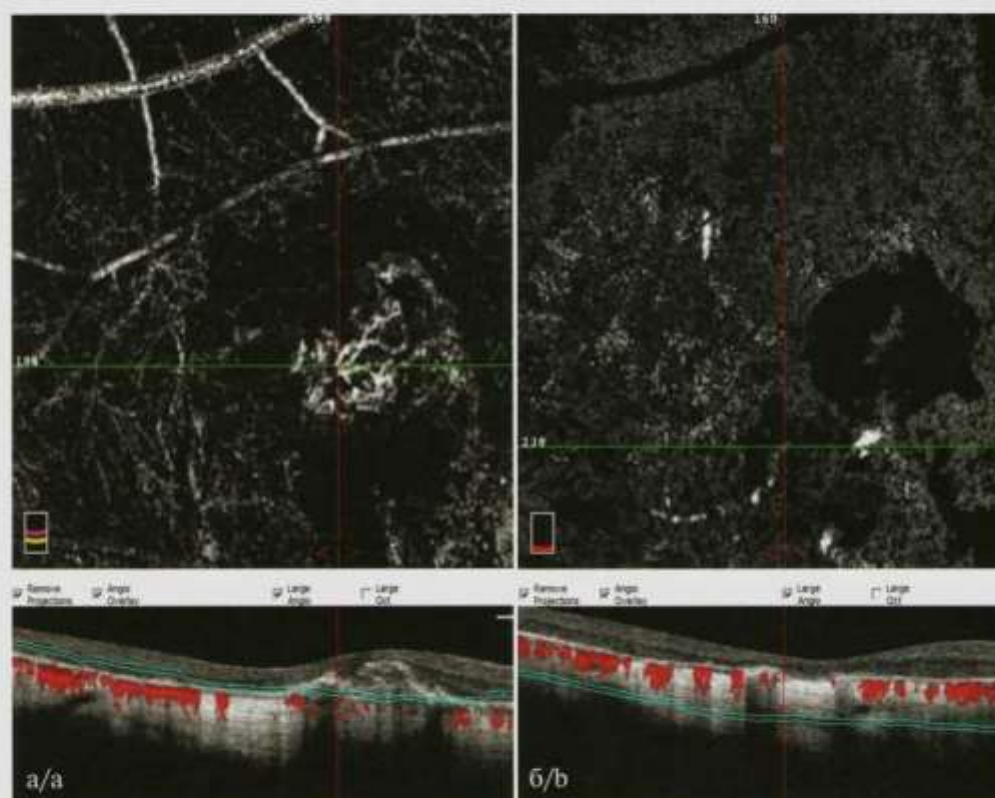


Рис. 9. Результаты обследования пациента М. 52 лет. Миопическая СНМ, стадия атрофии. ПЗО — 31,32 мм.

Сеть новообразованных сосудов на уровне наружной сетчатки ангиограмма 3×3 мм и б-скан (а); ток крови внутри приводящего интрасклерального сосуда на уровне склеры — ангиограмма и б-скан (б).

Fig. 9. Examination of patient M., 52 years old, myopic SNM, atrophy stage. Axial eye length — 31.32 mm.

The network of newly formed vessels at the level of outer retinal layer — 3×3 mm angiogram and b-scan (a); the blood flow inside the afferent intrascleral vessel at the level of sclera — angiogram and b-scan (b).

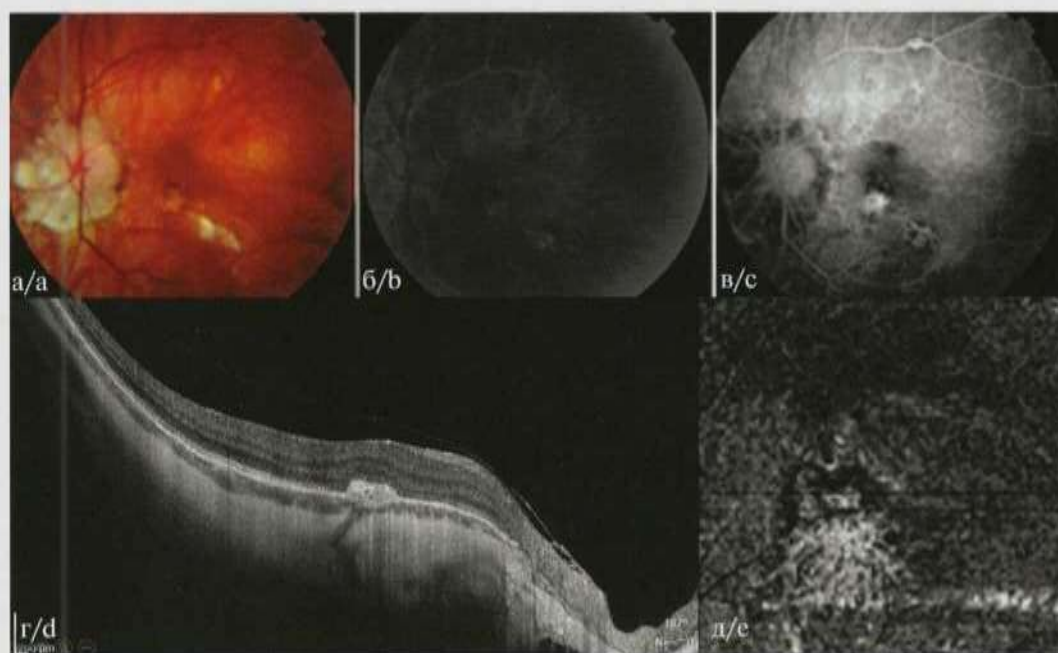


Рис. 10. Миопическая СНМ, сообщающаяся с перфорирующим интрасклеральным сосудом. Ход сосуда хорошо виден в просвете «лаковой трещины» и далее по направлению к мембране. Заполнение в раннюю артериальную фазу указывает на артериальный источник кровоснабжения.

а — фотография глазного дна; б — ФАГ, ранняя артериальная фаза; в — ФАГ, артериовенозная фаза; г — структурная ОКТ; д — ОКА 3×3 мм, уровень хориокапилляров.

Fig. 10. Myopic SNM communicating with a perforating intrascleral vessel. The course of the vessel is clearly visible in the lumen of the «lacquer crack» and ather towards the membrane. Filling-up during the early arterial phase indicates arterial source of the blood supply.

а — eye fundus image; б — FA, early arterial phase; в — FA, arteriovenous phase; д — structural OCT; е — 3x3 mm OCT-A, choriocapillaris layer.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Brien A, Holden BA, Fricke TR, Wilson DA, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050. *Ophthalmology*. 2016;123(5):1036-1042. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.01.006>
- Ohno-Matsui K, Yoshida T, Futagami S, et al. Patchy atrophy and lacquer cracks predispose to the development of choroidal neovascularization in pathological myopia. *Brit J Ophthalmol*. 2003;87:570-573. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.5.570>
- Аветисов Э.С. *Близорукость*. М.: Медицина; 1999. Avetisov E. *Blizorukost' [Myopia]*. M.: Medicine; 1999. (In Russ.).
- Либман Е.С., Шахова Е.В. Слепота и инвалидность вследствие патологии органа зрения в России. *Вестник офтальмологии*. 2006;(1):35-37. Libman YeS, Shakhova YeV. Blindness and disability due to visual organ pathology in Russia. *Vestnik oftalmologii*. 2006;(1):35-37. (In Russ.).
- Lai TY, Cheung CM. Myopic choroidal neovascularization: diagnosis and treatment. *Retina*. 2016;36(9):1614-1635. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001227>
- Fang Y, Yokoi T, Nagaoka N, et al. Progression of myopic maculopathy during 18-year follow-up. *Ophthalmology*. 2018;125(6):863-877. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.005>
- Hayashi K, Ohno-Matsui K, Shimada N, et al. Long-term pattern of progression of myopic maculopathy: a natural history study. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1595-2206. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.11.003>
- Wong YL, Saw SM. Epidemiology of pathologic myopia in Asia and worldwide. *Asia Pac J Ophthalmol*. 2016;5(6):394-402. <https://doi.org/10.1097/APO.0000000000000234>
- Moriyama M, Ohno-Matsui K, Futagami S, et al. Morphology and long-term changes of choroidal vascular structure in highly myopic eyes with and without posterior staphyloma. *Ophthalmology*. 2007;114(9):1755-1762. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.11.034>
- Neelam K, Cheung CM, Ohno-Matsui K, et al. Choroidal neovascularization in pathological myopia. *Prog Retin Eye Res*. 2012;31(5):495-525. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2012.04.001>
- Gao LQ, Liu W, Liang YB, et al. Prevalence and characteristics of myopic retinopathy in a rural Chinese adult population: the Handan Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2011;129(9):1199-1403. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2011.230>
- Zheng Y, Lavanya R, Wu R, et al. Prevalence and causes of visual impairment and blindness in an urban Indian population: the Singapore Indian Eye Study. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1798-1804. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.02.014>
- Щуко А.Г., Зайцева Н.В., Юрьева Т.Н. и др. Влияние иммунологических факторов на механизмы формирования миопической хориоидальной неоваскуляризации. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5):5-14. Schuko AG, Zatseva NV, Iureva TN, et al. The influence of immunological factors on the formation mechanisms of myopic choroidal neovascularization. *Vestnik oftalmologii*. 2016;132(5):5-14 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201613255-14>
- Григорьева А.В., Юрьева Т.Н., Курсакова Ю.В., Иванова Е.И. Роль изменения гормонального статуса в формировании миопической хориоретинальной неоваскуляризации. *Современные технологии в офтальмологии*. 2017;4:61-64. Grigorieva AV, Iureva TN, Kursakova YuV, Ivanova YeI. The role of changes in hormonal status in the formation of myopic chorioretinal neovascularization. *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2017;4:61-64 (In Russ.).
- Spaide RF, Ohno-Matsui K, Yannuzzi LA. *Pathologic Myopia*. New York: Springer-Verlag; 2014;360.
- Ohno-Matsui K, Jonas JB, Spaide RF. Macular Bruch membrane holes in choroidal neovascularization-related myopic macular atrophy by swept-source optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2016;162:133-139. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.11.014>

17. Querques G, Corvi F, Balaratnasingam C, et al. Lacquer Cracks and Perforating Scleral Vessels in Pathologic Myopia: A Possible Causal Relationship. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):759-766-e2.
18. Louzada RN, Ferrara D, Novais EA, et al. Analysis of scleral feeder vessel in myopic choroidal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016;47:960-964.
19. Giuffré C, Querques L, Carnevali A, et al. Choroidal neovascularization and coincident perforating scleral vessels in pathologic myopia. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:39-45. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000875>
20. Schouten IM, Palkar AH, Bhende M. Macular vortex vein with choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(10):1717-1718. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_130_19
21. Ishida T, Watanabe T, Yokoi T, et al. Possible connection of short posterior ciliary arteries to choroidal neovascularisations in eyes with pathologic myopia. *Brit J Ophthalmol*. 2019;103:457-462. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312015>
22. *Патофизиология*. Учебник: в 2-х т. Под ред. Новицкого В.В., Гольдберга Е.Д., Уразовой О.И. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Novitskiy VV, Goldberg ED, Urazova OI. *Patifiziologia*. Uchebnyk v 2 t. Pod red. M.: Izdatel'stvo GEOTAR-Media; 2009. (In Russ).

Поступила 05.03.2021

Received 05.03.2021

Принята к печати 19.04.2021

Accepted 19.04.2021

Оптимизация технологии факоемульсификации при осложненной катаракте с подвывихом хрусталика

© Е.С. ПИРОГОВА¹, О.Л. ФАБРИКАНТОВ^{1,2}, С.И. НИКОЛАШИН^{1,2}

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

²ФГБОУ ВПО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина», Тамбов, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оптимизировать технологию факоемульсификации осложненной катаракты с подвывихом хрусталика I–II степени на основе использования скаффолд-технологии. Определить показания к ее применению.

Материал и методы. Пациенты были разделены на две группы. В 1-ю (основную) группу вошли 29 пациентов (29 глаз; 47,54%), которым выполнена факоемульсификация катаракты с имплантацией иридокапсулярных ретракторов и капсульного кольца с применением скаффолд-технологии; 2-ю группу (группа сравнения) составили 32 пациента (32 глаза; 52,46%), которым была выполнена факоемульсификация катаракты с имплантацией иридокапсулярных ретракторов и капсульного кольца по стандартной технологии.

Результаты. Острота зрения при выписке в 1-й группе повысилась до 0,53 [0,35; 0,80], во 2-й группе — до 0,50 [0,45; 0,80]. В сроки наблюдения 6 мес и 1 год зрительные функции сравнялись и составили в 1-й группе 0,70 [0,65; 0,80], во 2-й группе — 0,70 [0,60; 0,90]. Количество операционных осложнений уменьшилось с 8,20% при проведении традиционной факоемульсификации до 1,64% при использовании скаффолд-технологии. Применение последней уменьшает потерю эндотелиальных клеток на 1,95% по сравнению с традиционной технологией факоемульсификации в течение 1 года наблюдения. Количество операционных осложнений при использовании скаффолд-технологии уменьшилось с 15,63% у пациентов 2-й группы до 3,45% у пациентов 1-й группы, послеоперационных — с 43,75 до 31,04% соответственно.

Заключение. Применение скаффолд-технологии показано при наличии псевдоэкзофиального синдрома со слабостью зонулярного аппарата, подвывиха хрусталика I–II степени, наличии плотного ядра с отсутствием заднего кортикального слоя, при набухающей катаракте, морганиевой катаракте для стабилизации задней капсулы и защиты ее от повреждения.

Ключевые слова: офтальмология, подвывих хрусталика, скаффолд-технология, иридокапсулярные ретракторы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пирогова Е.С. — e-mail: naukatmb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6994-5967>

Фабрикантов О.Л. — e-mail: mntk@tmb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0097-991X>

Николашин С.И. — e-mail: naukatmb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2491-9658>

Автор, ответственный за переписку: Николашин С.И. — e-mail: naukatmb@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Оптимизация технологии факоемульсификации при осложненной катаракте с подвывихом хрусталика. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):78–85. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705178>

Optimization of phacoemulsification in complicated cataract with lens subluxation

© E.S. PIROGOVA¹, O.L. FABRIKANTOV^{1,2}, S.I. NIKOLASHIN^{1,2}

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

²Tamбов State University named after G.R. Derzhavin, Tamбов, Russia

ABSTRACT

Purpose — to optimize the process of phacoemulsification in patients with cataract complicated by degree I–II lens subluxation by using the scaffold technique, and to determine the indications for its application.

Material and methods. The patients were divided into two groups: group 1 — the main group — included 29 patients (29 eyes; 47.54%) who underwent cataract phacoemulsification with implantation of iris retractors and capsular ring using the scaffold technique. Group 2 — the comparison group — included 32 patients (32 eyes; 54.46%) who underwent cataract phacoemulsification with implantation of iris retractors and capsular ring using standard technique.

Results. Patients' visual acuity improved up to 0.53 (0.35; 0.80) in group 1, and up to 0.50 (0.45; 0.80) in group 2 by the time of hospital discharge. At 6 months and 1 year follow-ups, visual functions were equal, in group 1 — 0.70 (0.65; 0.80), in group 2 — 0.70 (0.60; 0.90). The number of intraoperative complications decreased from 8.20% in standard phacoemulsification to 1.64% in scaffold technique. The latter reduces endothelial cell loss by 1.95% in comparison with traditional phacoemulsification over 1 year follow-up. With the scaffold technique, the number of intraoperative complications decreased from 15.63% in group 2 to 3.45% in group 1, the number of postoperative complications — from 43.75% to 31.04%, respectively.

Conclusion. The scaffold technique is indicated in pseudophakic syndrome with weakness of zonular apparatus, degree I–II lens subluxation, in hard nucleus with absence of posterior cortical layer, in intumescent cataract, Morgagnian cataract to stabilize the posterior capsule and protect it from rupture.

Keywords: ophthalmology, lens subluxation, scaffold technique, iris retractors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Pirogova E.S. — e-mail: naukatmb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6994-5967>

Fabrikantov O.L. — e-mail: mntk@tmb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-0097-991X>

Nikolashin S.I. — e-mail: naukatmb@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-2491-9658>

Corresponding author: Nikolashin S.I. — e-mail: naukatmb@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Pirogova ES, Fabrikantov OL, Nikolashin SI. Optimization of phacoemulsification in complicated cataract with lens subluxation.

The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii. 2021;137(5):78–85. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705178>

Хирургия осложненной катаракты с подвывихом хрусталика в настоящее время вызывает затруднения даже у опытных хирургов. Несмотря на развитие и совершенствование новых технологий, процент осложнений в этой группе пациентов достаточно высок [1–10]. Использование капсульных колец для фиксации сводов капсульного мешка, иридокапсулярных ретракторов, используемых для удержания капсульного мешка от смещения его в стекловидное тело при выполнении факоэмульсификации, не смогло до конца решить проблему сохранения задней капсулы хрусталика неповрежденной [4, 11–14]. Это связано с возникновением синдрома патологической подвижности задней капсулы.

Патологическая подвижность задней капсулы — это ее способность под воздействием ирригационно-аспирационных потоков, работы вакуумной системы наконечника факоэмульсификатора, прорыва окклюзии с резким падением давления в передней камере активно двигаться вперед за счет слабости связочного аппарата хрусталика [15]. Это происходит при инволюционном поражении связочного аппарата хрусталика и разрушении гиалоидо-капсулярной связки (связки Вигера). При патологической подвижности задней капсулы передняя гиалоидная мембрана остается на месте, в достаточном отдалении от наконечника факоэмульсификатора, что позволяет ей оставаться неповрежденной [15, 16].

Для удаления фрагментов ядра III–IV степени плотности по классификации Буратто при разрыве задней капсулы используется разработанная в 2012 г. техника имплантации трехчастной интраокулярной линзы (ИОЛ) под фрагменты ядра, выведенные в переднюю камеру. ИОЛ используется как барьер, разделяющий переднюю и заднюю камеры глаза, что уменьшает возможность выпадения стекловидного тела в переднюю камеру и смещение фрагментов ядра в стекловидное тело. Эту технологию авторы назвали скаффолд-технологией. Термин «скаффолд» (от англ. *scaffold* — подмости) применяется авторами для обозначения выполнения имплантированной трехчастной ИОЛ функции барьера для удержания фрагментов хрусталика или искусственной задней капсулы [16, 17]. В 2016 г. Rohit Om Parkash и соавт. [18] описали использование скаффолд-технологии при факоэмульсификации морга-

ниевой катаракты для защиты задней капсулы от повреждения при эмульсификации фрагментов ядра. В 2019 г. эти же авторы [19] описали технологию факоэмульсификации катаракты с использованием фрагментов ядра для поддержки каркаса капсульного мешка в зоне ослабления и разрыва волокон цинновой связки с дополнительным использованием в этой ситуации капсульного кольца и имплантацией в капсульный мешок трехчастной ИОЛ перед удалением частей ядра хрусталика. Процент потери эндотелиальных клеток авторами не указан, а выведение фрагментов ядра в переднюю камеру может увеличить риск операционной травмы роговицы при использовании скаффолд-технологии для защиты задней капсулы, что ведет к повреждению эндотелиального слоя роговицы и отрицательно сказывается на ее функции [20–23].

Цель исследования — оптимизировать технологию факоэмульсификации осложненной катаракты с подвывихом хрусталика I–II степени на основе использования скаффолд-технологии, определить показания к ее применению.

Материал и методы

В исследование был включен 61 пациент (61 глаз) с подвывихом хрусталика I–II степени по классификации Н.П. Паштаева (1986).

Пациенты были разделены на две группы: I-я группа (основная) — 29 пациентов (29 глаз, 100%; из них 15 женщин и 14 мужчин; средний возраст — 80,00 [73,00; 82,00] года), которым выполнена факоэмульсификация катаракты с имплантацией иридокапсулярных ретракторов и капсульного кольца с применением скаффолд-технологии, т.е. факоэмульсификации части фрагментов ядра после имплантации ИОЛ в капсульный мешок. В I-й группе были четыре пациента (четыре глаза, 9,37%) с перезрелой морганиевой катарактой, пять больных (пять глаз, 17,24%) с набухающей зрелой катарактой и 20 человек (20 глаз, 68,97%) с бурой ядерной катарактой. В трех глазах (10,35%) наблюдался псевдоэкзофоллиативный синдром I степени, в 10 (34,48%) — II степени, в 16 глазах (55,17%) — III степени по классификации Е.Б. Ерошевской (1997). Подвывих хрусталика I степени наблюдался в 25 глазах (86,21%),

II степени — в четырех глазах (13,79%). Плотность катаракты в 1-й группе была IV степени по классификации Буратто.

Группу сравнения (2-ю группу) составили 32 пациента (32 глаза, 100%; 21 женщина и 11 мужчин; средний возраст — 82,00 [79,00; 85,00] года), которым была выполнена факэмульсификация катаракты с имплантацией иридокапсулярных ретракторов и капсульного кольца без использования скаффолд-технологии. В нее вошли четыре пациента (четыре глаза, 12,5%) с перезрелой морганиевой катарактой, семь больных (семь глаз, 21,88%) с набухающей зрелой катарактой и 21 пациент (21 глаз, 65,62%) с бурой ядерной катарактой. В 2 глазах (6,25%) наблюдался псевдоэкзофолиативный синдром I степени, в 12 (37,50%) — II степени, в 18 глазах (56,25%) — III степени по классификации Е.Б. Ерошевской (1997). Подвывих хрусталика I степени наблюдался в 29 глазах (90,63%), II степени — в трех глазах (9,37%). Плотность катаракты во 2-й группе была IV степени по классификации Буратто.

Всем пациентам до операции, при выписке, а также через 1, 6 и 12 мес после хирургического вмешательства выполняли ряд исследований: автокераторефрактометрию, определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), пневмотонометрию, эхобиометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию (по возможности), ультразвуковую биомикроскопию, эндотелиальную биомикроскопию. После проведения эндотелиальной биомикроскопии проводилось оптическое измерение толщины роговицы в ее центральной зоне, плотности эндотелиальных клеток на единицу площади роговицы (CD, кл/мм²), количества гексагональных клеток или процента гексагональности (HEX) и коэффициента вариации размеров клеток (CV), который показывал их разброс по величине и являлся объективным показателем полимегетизма.

Срок наблюдения составил 12 мес после проведенного лечения.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакетов программ Statistica 10.0 (Dell Inc., США). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (проверяли по критерию Шапиро—Уилка), данные представлены в виде медианы (Me) [25-го; 75-го перцентилей]. Операционные осложнения представлены в виде абсолютных и процентных значений. Статистическую значимость различий оценивали с использованием непараметрического критерия Вилкоксона и критерия Фишера. Различия принимались статистически значимыми при $p < 0,05$.

МКОЗ до операции у пациентов 1-й группы была равна 0,010 [0,001; 0,050], внутриглазное давление (ВГД) составляло 16,70 [15,70; 19,00] мм рт.ст. МКОЗ у пациентов 2-й группы составляла 0,001 [0,001; 0,100], ВГД — 15,60 [13,10; 19,30] мм рт.ст.

Толщину роговицы у пациентов 1-й и 2-й групп измеряли при помощи эндотелиального биомикроскопа в центральной зоне роговицы. CD в 1-й группе составила 2141,5 [1952,5; 2364,5] кл/мм², CV был равен 36,00 [28,50; 39,50]%, HEX в 1-й группе составил 55,00 [47,00; 60,00]%.

Во 2-й группе CD была равна 2064,0 [1867,0; 2228,0] кл/мм², CV составил 34,00 [29,00; 39,00]%, HEX — 58,50 [48,50; 66,00]%.

Техника операции. Для проведения факэмульсификации использовался факэмульсификатор Infiniti (Alcon, США). Выполнялись два парацентеза — на 3 и 9 часах. Под защитой пузырька воздуха производилось окрашивание передней капсулы 0,1% раствором трипанового синего. Далее в переднюю камеру вводился вискоэластик. Проводилось вскрытие передней капсулы.

При набухающей катаракте вначале выполняли капсулорексис диаметром 2,0 мм, аспирационно-ирригационной системой вымывали разжиженные хрусталиковые массы из переднего и заднего отделов хрусталика, а затем формировали капсулорексис диаметром 5 мм.

При морганиевой катаракте после вскрытия передней капсулы удаляли жидкие молокообразные хрусталиковые массы и формировали передний капсулорексис.

Вскрытие передней капсулы и формирование переднего капсулорексиса при наличии выраженной слабости зонулярных волокон цинновой связки и большой подвижности хрусталика не всегда было простой процедурой при разных типах осложненных катаракт. Поэтому вскрытие передней капсулы в этом случае производилось острым цистотомом, сделанным из инсулиновой иглы, или ножом для парацентеза. После вскрытия передней капсулы канговым пинцетом предпринималась попытка выполнения переднего кругового капсулорексиса. При возможности выполнения капсулорексиса в одном сегменте в эту зону через вертикальный парацентез имплантировали первый иридокапсулярный ретрактор, фиксирующий капсульный мешок в данном сегменте. При отсутствии возможности выполнения фрагмента капсулорексиса из-за слабости цинновой связки и разворота хрусталика в сторону планируемого разрыва передней капсулы иридокапсулярный ретрактор имплантировали непосредственно в разрыв передней капсулы, фиксируя свод капсульного мешка в этом месте. Это позволяло продолжить выполнение капсулорексиса в первом и втором сегментах, где имплантировался второй иридокапсулярный ретрактор, а затем по той же схеме третий и четвертый. Первый ретрактор перед завершением переднего кругового капсулорексиса выводился из капсульного мешка и фиксировал радужку в данном сегменте. Далее производили завершение капсулорексиса и иридокапсулярный ретрактор вновь по-

мешали в капсульный мешок. Имплантировали капсульное кольцо, производили гидродиссекцию. Затем выполняли факоэмульсификацию ядра хрусталика методом «faco chop» или «stop and chop». Высота бутылки при работе факоэмульсификатора варьировала от 55 до 75 см в зависимости от глубины передней камеры и состояния связочного аппарата хрусталика, в среднем составляя 60 см. Параметры вакуума, ультразвука и ирригационного потока варьировали и в каждом конкретном случае зависели от плотности катаракты. Вначале выполнялось разделение ядра на фрагменты, которые эмульсифицировались по очереди, причем оставшиеся части ядра находились на задней капсуле, а удаляемый фрагмент располагался выше, опираясь на нижележащие фрагменты. Во всех глазах 1-й (основной) группы последний фрагмент ядра после удаления остальных фрагментов выводили в переднюю камеру (рис. 1, 2). Аспирационно-ирригационной системой остаточные хрусталиковые массы, при их наличии, удаляли с периферии капсульного мешка; имплантировали, по показаниям, трехчастную или моноблочную ИОЛ (рис. 3, см. рис. 2). Последний фрагмент ядра переводили в плоскость радужки и частично в заднюю камеру и эмульсифицировали его над ИОЛ (рис. 4–9), которая удерживала заднюю капсулу на месте, предохраняя ее от повреждения. Удалялись иридокапсу-

лярные ретракторы, из передней камеры вымывался вискоэластик и производилась гидратация основного разреза и парацентезов. В связи с ослабленным связочным аппаратом хрусталика у пациентов с подвывихом 2-й степени и отдельных пациентов с подвывихом 1-й степени в четырех случаях ИОЛ подшита к радужке в двух точках, в двух случаях имплантировано кольцо Малюгина с подшиванием его к склере.

Во 2-й группе (группа сравнения) все этапы хирургического вмешательства выполнялись так же, только последний фрагмент ядра эмульсифицировали в обычном порядке, до имплантации ИОЛ, вымывали хрусталиковые массы из капсульного мешка, имплантировали ИОЛ. Удаляли иридокапсулярные ретракторы, из передней камеры вымывали вискоэластик и производили гидратацию основного разреза и парацентезов. В связи со слабостью цинновой связки четырем пациентам было имплантировано кольцо Малюгина с подшиванием его к склере, в двух случаях имплантированная ИОЛ была подшита к радужке за гаптику в двух точках.

Результаты

Операционные осложнения. У пациентов 1-й группы разрыв задней капсулы произошел в одном случае (1,64%) — при удалении третьего фрагмента ядра, до



Рис. 1. Выведение фрагмента ядра в переднюю камеру.
Fig. 1. Moving the nucleus fragment to the anterior chamber.



Рис. 2. Имплантация ИОЛ в капсульный мешок.
Fig. 2. Implantation of IOL into the capsular bag.



Рис. 3. Имплантация ИОЛ в капсульный мешок при наличии в передней камере половины ядра.
Fig. 3. Implantation of IOL into the capsular bag in presence of the nucleus half in the anterior chamber.



Рис. 4. Удаление фрагмента ядра над ИОЛ.
Fig. 4. Removing the nucleus fragment above the IOL.



Рис. 5. Выведение половины ядра в переднюю камеру при морганиевой катаракте.

Fig. 5. Moving the nucleus half to the anterior chamber in Morgagnian cataract.

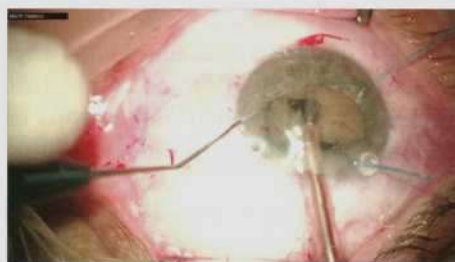


Рис. 6. Фрагментация половины ядра над ИОЛ.

Fig. 6. Fragmentation of the nucleus half above the IOL.



Рис. 7. Удаление фрагментов ядра над ИОЛ.

Fig. 7. Removing the nucleus fragments above the IOL.

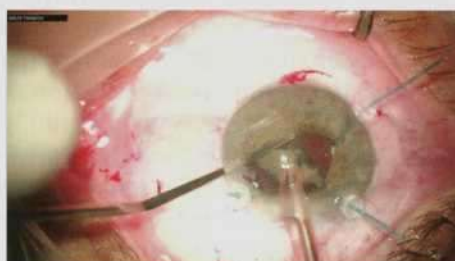


Рис. 8. Удаление последнего фрагмента ядра над ИОЛ.

Fig. 8. Removing the last nucleus fragment above the IOL.

имплантации ИОЛ в глаз с перезрелой морганиевой катарактой. Оставшаяся часть третьего фрагмента и четвертый фрагмент ядра были выведены в переднюю камеру. Трехчастная ИОЛ была имплантирована в переднюю камеру, на радужку. Под защитой ИОЛ фрагменты ядра были эмульсифицированы. ИОЛ имплантирована в цилиарную борозду, на остатки передней капсулы, и подшита к радужке в двух точках. Выпадения стекловидного тела не наблюдалось, поэтому передняя витрэктомия не производилась. В последующей операции у пациента с морганиевой катарактой полурассосавшееся ядро хрусталика было разделено на две половины. Одна половина была разделена на две части и эмульсифицирована. Вторая половина выведена в переднюю камеру, произведена имплантация трехчастной ИОЛ и под ее защитой эмульсифицирована вторая половина ядра хрусталика с последующим вымыванием вискоэластика и гидратацией роговичных разрезов.

Во 2-й группе разрыв задней капсулы наблюдался в пяти глазах (8,20%). В трех случаях (4,92%) разрыв задней капсулы произошел у пациентов со зрелой и перезрелой катарактой IV–V степени плотности, в двух (3,28%) — у пациентов с морганиевой катарактой. Во всех глазах задний кортикальный слой отсутствовал. В двух глазах во время имплантации ИОЛ произошло выпадение стекловидного тела. Выполнена передняя витрэктомия. Во всех случаях



Рис. 9. Факоэмульсификация ядра завершена.

Fig. 9. Phacoemulsification of the nucleus is finished.

имплантация ИОЛ выполнена на передний капсулорексис, в цилиарную борозду. В связи со слабостью цинновой связки в четырех случаях было имплантировано кольцо Малюгина с подшиванием его к склере, в двух случаях имплантированная ИОЛ была подшита к радужке за гаптику в двух точках (табл. 1).

МКОЗ при выписке на 2–4-й день после операции достоверно повысилась и в I, и во II группе. Групповые значения ВГД после операции были в пределах нормы в обеих группах и составили в 1-й группе 16,50 [14,50; 18,90] мм рт.ст., во 2-й — 14,60 [10,95; 16,45] мм рт.ст. В сроки наблюдения до 1 и 6 мес острота зрения повысилась в обеих группах, в сроки наблюдения 6 мес и 1 год зри-

Таблица 1. Операционные осложнения у пациентов 1-й и 2-й группы, *n* (%)Table 1. Intraoperative complications in patients of groups 1 and 2, *n* (%)

Группа	Разрыв задней капсулы	Разрыв задней капсулы и выпадение стекловидного тела	Всего осложнений
1-я (<i>n</i> =29)	1 (3,45)	—	1 (3,45)
2-я (<i>n</i> =32)	3 (9,38)	2 (6,25)	5 (15,63)

Примечание. Различия по осложнениям между группами статистически не значимы ($p > 0,05$).

Таблица 2. Ранние послеоперационные осложнения у пациентов 1-й и 2-й групп, *n* (%)Table 2. Early postoperative complications in patients of groups 1 and 2, *n* (%)

Группа	Складки десцеметовой мембраны	Экссудативная реакция	Гифема	Гемофтальм	Всего
1-я (<i>n</i> =29)	6 (20,69)	1 (3,45)	2 (6,90)	—	9 (31,04)
2-я (<i>n</i> =32)	5 (15,62)	5 (15,62)	3 (9,38)	1 (3,13)	14 (43,75)

тельные функции сравнивались и в срок наблюдения 1 год были равны: в 1-й группе 0,70 [0,65; 0,80], во 2-й — 0,70 [0,60; 0,90]. ВГД также было нормализовано в обеих группах весь период наблюдения.

В раннем послеоперационном периоде по данным ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) положение ИОЛ у всех пациентов 1-й и 2-й групп после операции было правильным, дислокации ИОЛ не было выявлено ни у одного пациента. В 1-й группе общее количество ранних послеоперационных осложнений составило 9 (31,04%), во 2-й группе — 14 (43,75%; табл. 2). Все послеоперационные осложнения у пациентов 1-й и 2-й групп были купированы медикаментозно в течение первой недели после операции.

Исследования толщины роговицы, проведенные при эндотелиальной биомикроскопии, показали статистически значимое увеличение значения показателя толщины роговицы в 1-й и 2-й группах при выписке по сравнению с дооперационным. Групповые значения толщины роговицы в 1-й группе увеличились с дооперационных 0,518 [0,496; 0,533] мм до 0,536 [0,529; 0,559] мм при выписке, во 2-й группе — с 0,517 [0,493; 0,538] до 0,564 [0,525; 0,577] мм, т.е. увеличение толщины роговицы во 2-й группе более чем в 2 раза превышало увеличение толщины роговицы в 1-й группе. Это свидетельствовало о более травматичном для роговицы течении оперативного вмешательства у пациентов 2-й группы. Через 1 мес после операции групповые значения толщины роговицы в 1-й группе статистически значимо уменьшились по сравнению с предыдущими — до 0,524 [0,511; 0,541] мм, во 2-й группе — до 0,532 [0,502; 0,544] мм, через полгода показатели обеих групп незначительно отличались от дооперационных, через 1 год показатели толщины роговицы полностью сравнивались с дооперационными.

Количество эндотелиальных клеток при выписке статистически значимо изменялось по сравнению с дооперационной величиной и составило у пациентов 1-й группы 2005,0 [1871,0; 2208,0] кл/мм², во 2-й группе — 1912,0 [1743; 2047,0] кл/мм². Потеря эндотелиальных клеток при выписке в 1-й группе

была на 1,65% меньше, чем во 2-й группе. Через 1 мес плотность эндотелиальных клеток статистически значимо уменьшилась в обеих группах. Потеря эндотелиальных клеток в 1-й группе составила 174,5 кл/мм², или 8,05 [6,75; 8,85]%, во 2-й группе — 211 кл/мм², или 9,50 [8,10; 11,40]%, что на 1,45% меньше, чем во 2-й группе. В течение 6 мес плотность эндотелиальных клеток продолжала статистически значимо уменьшаться. Потеря эндотелиальных клеток во 2-й группе продолжала нарастать и была на 1,7% больше, чем в 1-й группе. Через 1 год после операции плотность эндотелиальных клеток в 1-й группе составила 1908,0 [1759,0; 2053,0] кл/мм², во 2-й группе — 1801,0 [1634,0; 1917,0] кл/мм². Потеря эндотелиальных клеток в 1-й группе составила 233,5 кл/мм², или 10,85 [9,60; 13,20]%, во 2-й группе — 263 кл/мм², или 12,80 [12,30; 14,50]%, т.е. во 2-й группе на 1,95% больше, чем в 1-й группе.

CV при выписке статистически значимо изменился по сравнению с дооперационным и составил в 1-й группе 35,00 [31,00; 39,00]%, во 2-й группе — 36,00 [32,00; 42,00]%. Через 1 мес изменения CV наблюдались в 1-й и 2-й группах, они составили соответственно 36,00 [31,50; 39,00] и 38,00 [33,00; 43,00]%. В сроки наблюдения 6 мес и 1 год CV в 1-й группе различался незначительно и составил соответственно 38,00 [33,50; 41,00] и 38,00 [33,50; 41,00]%, во 2-й группе в эти сроки CV был практически одинаков и составил соответственно 39,00 [34,00; 44,00] и 39,00 [35,00; 44,00]%. CV при выписке статистически значимо уменьшился и в 1-й, и во 2-й группе по сравнению с дооперационными показателями и составил соответственно 50,00 [44,00; 54,00] и 54,50 [41,00; 61,00]%. Через 1 мес после операции снижение HEX продолжалось и составило в 1-й и 2-й группах по 8%. Через 6 мес HEX снизился в 1-й группе на 7% и составил 48,00 [38,00; 51,00]%, во 2-й группе — на 10% и составил 48,5 [39,5; 54,5]%. Через 1 год снижение HEX в 1-й и 2-й группах стало одинаковым и составило 11%, общий HEX в 1-й группе стал равен 44,00 [36,00; 49,00], во 2-й группе — 47,50 [37,00; 53,00]%, разли-

чия с дооперационными значениями являются статистически значимыми.

Обсуждение

В группу риска повреждения задней капсулы входят пациенты с наличием псевдоэкзофлиативного синдрома, слабостью зонулярного аппарата хрусталика, плотным ядром и отсутствием заднего эпинуклеуса, набухающей катарактой с наличием разжиженных хрусталиковых масс, морганиевой катарактой [14, 18, 24–26].

Профилактикой появления синдрома патологической подвижности задней капсулы является наличие заднего кортикального слоя хрусталиковых масс или наличие фрагментов ядра в капсульном мешке. Факоэмульсификация последнего фрагмента вызывает увеличение подвижности задней капсулы за счет отсутствия механической нагрузки на нее, что может привести к ее повреждению, потере стекловидного тела и люксации фрагмента ядра на сетчатку. Поэтому при отсутствии заднего кортикального слоя во время факоэмульсификации плотной катаракты со слабостью цинновой связки целесообразно перед эмульсификацией последнего фрагмента ядра использовать скаффолд-технологии, т.е. выведение последнего фрагмента ядра в переднюю камеру, имплантацию ИОЛ в капсульный мешок и последующую его факоэмульсификацию под защитой ИОЛ. Данная технология позволила уменьшить количество операционных осложнений с 8,20% в 2-й группе, где она не использовалась, до 1,64% в 1-й группе, где она применялась у всех пациентов, что согласуется с данными литературы. Анализ результатов проведенного исследования показал, что нестабильное положение задней капсулы во время операции приводило к увеличению операционной травмы и удлинению реабилитационного периода, это проявлялось снижением показателей МКОЗ в раннем послеоперационном периоде во 2-й группе по сравнению с 1-й (основной) группой. И только в сроки наблюдения 6 мес и 1 год острота зрения в 1-й и 2-й группах стала одинаковой.

Толщина роговицы при выписке в 1-й группе была более чем в 2 раза меньше, чем во 2-й, несмотря на то что в 1-й группе наблюдалось выведение фрагмента ядра в переднюю камеру. Это свидетельствовало о более выраженном отеке роговицы, и только через полгода показатели обеих групп незначительно различались, а через год показатели полностью сравнивались с дооперационными. Более высокий про-

цент потери эндотелиальных клеток при выписке во 2-й группе сохранялся во все сроки с тенденцией к росту, и к концу периода наблюдения потеря эндотелиальных клеток в 1-й группе достигала 10,85 [9,60; 13,20]%, во 2-й группе — 12,80 [12,30; 14,50]%, т.е. разница составила 1,95%. Коэффициент вариаций эндотелиальных клеток и процент гексагональности в поздние сроки наблюдения незначительно различались в 1-й и 2-й группах. Несмотря на наличие фрагмента ядра у пациентов 1-й группы, количество роговичных осложнений в этой группе было меньше, чем во 2-й, за счет уменьшения количества операционных осложнений.

Таким образом, применение скаффолд-технологии при факоэмульсификации катаракты с подвывихом хрусталика и с патологической интраоперационной подвижностью задней капсулы способствовало уменьшению операционной травмы и снижению числа интра- и послеоперационных осложнений.

Выводы

1. Использование скаффолд-технологии при патологической подвижности задней капсулы во время факоэмульсификации катаракты позволило снизить количество операционных осложнений на 12,18% и послеоперационных на 12,71% по сравнению с традиционной методикой.

2. Факоэмульсификация осложненной катаракты с использованием скаффолд-технологии способствовала уменьшению операционной травмы, что подтверждалось разницей в послеоперационной толщине роговицы и величине потери эндотелиальных клеток.

3. Применение скаффолд-технологии показано при наличии псевдоэкзофлиативного синдрома со слабостью зонулярного аппарата, подвывиха хрусталика I–II степени, наличии плотного ядра с отсутствием заднего кортикального слоя, при набухающей катаракте, морганиевой катаракте для стабилизации задней капсулы и защиты ее от повреждения.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.Н., О.Ф.

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

Статистическая обработка: Е.П.

Написание текста: С.Н., Е.П.

Редактирование: О.Ф.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Agarwal A, Kumar DA, Jacob S, et al. Fibrin glue-assisted sutureless posterior chamber intraocular lens implantation in eyes with deficient posterior capsules. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(9):1433–1438. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.04.040>
2. Assia EL, Ton Y, Michaeli A. Capsule anchor to manage subluxated lenses initial clinical experience. *J Cataract Refract Surg.* 2009;35(8):1372–1379. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2009.02.046>

3. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Стратегия подходов к диагностике и выбору хирургического вмешательства при возрастной катаракте с исходным подвывихом хрусталика. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;(2):36-39.
Belonozhenko YaV, Sorokin EL. Approaches strategy to diagnosis and surgical intervention choice in age-related cataract with initial lens subluxation. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2015;(2):36-39 (In Russ.).
4. Малиugin Б.Э., Головин А.В., Узунян Д.Г. и др. Особенности техники и результаты микроинвазивной факэмульсификации с использованием оригинальной модели внутрикапсульного кольца у пациентов с обширными дефектами связочного аппарата хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2011;(3):22-26.
Malyugin BE, Golovin AV, Uzunyan DG, et al. Microincisional phacoemulsification with the modified capsular tension ring in patients with zonular dialysis. *Oftal'mokhirurgiya*. 2011;(3):22-26 (In Russ.).
5. Malyugin B. Managing Zonular Deficiency. *J Cataract Refract Surg Today Europe*. 2013;(2):61-65.
6. Михина И.В., Фабрикантов О.Л. Современные аспекты псевдоэкзофалического синдрома. *Практическая медицина*. 2012;59(4-2):229-232.
Mikhina IV, Fabrikantov OL. Contemporary aspects of pseudoexfoliation syndrome. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;59(4-2):229-232. (In Russ.).
7. Николашин С.И. Факэмульсификация катаракты с плотными ядрами на основе технологии вертикального чоп с горизонтальным разделением ядра хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2010;(3):10-14.
Nikolashin SI. Phacoemulsification of cataract with hard nuclei based on vertical chop technology with horizontal nucleus fragmentation. *Oftal'mokhirurgiya*. 2010;(3):10-14. (In Russ.).
8. Паштаев Н.П. Классификация дислокаций хрусталика, современная тактика лечения. В кн.: Актуальные проблемы хирургии хрусталика, стекловидного тела и сетчатки: Сб. науч. тр. М. 1986;34-37.
Pashtayev NP. Classification of lens subluxations, modern treatment technique. In: *Aktual'nyye problemy khirurgii khrustalika, steklovidnogo tela i setchatki* [Urgent problems of surgery of lens, vitreous body and retina]: Collected papers. M. 1986;34-37. (In Russ.).
9. Shilovskikh OV. Phacoemulsification Technique in Patients with Severe Zonular Defects. Accessed October 16, 2020.
<https://ascrs2016.conferencefilms.com/atables.wcs?entryid=0098>
10. Юсеф Н., Юсеф Ю.Н., Иванов М.Н. Некоторые особенности факэмульсификации при подвывихе хрусталика. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(3):12-15.
Yusef N, Yusef YuN, Ivanov MN. Some features of phacoemulsification of lens subluxation. *Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(3):12-15. (In Russ.).
11. Батьков Е.Н., Паштаев Н.П. Тактические подходы к лечению подвывиха хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2018;(3):80-87.
Bat'kov EN, Pashtayev NP. Tactical approaches to surgical management of lens subluxation. *Oftal'mokhirurgiya*. 2018;(3):80-87. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-3-80-87>
12. Cionni RJ, Osher RH, Marques MV, et al. Modified capsular tension ring for patients with congenital loss of zonular support. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(9):1668-1673.
[https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(03\)00238-4](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(03)00238-4)
13. Jacob S, Agarwal A, Agarwal A, et al. Glued endocapsular hemi-ring segment for fibrin glue-assisted sutureless transscleral fixation of the capsular bag in subluxated cataracts and intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(2):193-201.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.12.001>
14. Малиugin Б.Э., Покровский Д.Ф., Семкина А.С. Клинико-функциональные результаты иридокапсульной фиксации ИОЛ при дефектах связочного аппарата хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2017;(1):10-15.
Malyugin BE, Pokrovskiy DF, Semakina AS. Clinical outcomes of the biplanar intraocular lens with iridocapsular fixation in eyes with severe zonular defects. *Oftal'mokhirurgiya*. 2017;(1):10-15. (In Russ.).
15. Фабрикантов О.Л., Николашин С.И., Пирогова Е.С. Симптом «патологической подвижности» задней капсулы. *Офтальмохирургия*. 2018;(3):13-18.
Fabrikantov OL, Nikolashin SI, Pirogova ES. The symptom of the posterior capsule pathological mobility. *Oftal'mokhirurgiya*. 2018;(3):13-18. (In Russ.).
<https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-3-13-18>
16. Agarwal A, Jacob S, Agarwal A, et al. Glued intraocular lens scaffolding to create an artificial posterior capsule for nucleus removal in eyes with posterior capsule tear and insufficient iris and sulcus support. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(3):326-333.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.01.018>
17. Kumar DA, Agarwal A, Prakash G, Jacob S, et al. IOL Scaffold technique for posterior capsule rupture. *J Refract Surg*. 2012;28(5):314-315.
<https://doi.org/10.3928/1081597x-20120413-01>
18. Parkash RO, Mahajan S, Parkash TO, Nayak V. Intraocular lens scaffold technique to prevent posterior capsule rupture in cases of Morgagnian cataract. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(1):8-11.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.12.008>
19. Om Parkash R, Mahajan S, Om Parkash T, Om Parkash T, Rai M. Nuclear scaffold: Tree-dimensional indigenous capsular bad support combined with IOL scaffold and capsular tension ring to prevent posterior capsule rupture in zonulopathy. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(12):1696-1700.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.08.046>
20. Kurle RW, O'Day DM. A microcomputer system for measuring and analysing corneal endothelium. *Am J Intraocul Soc J*. 1984;10(3):369-371.
[https://doi.org/10.1016/s0146-2776\(84\)80031-2](https://doi.org/10.1016/s0146-2776(84)80031-2)
21. Matsuda M, Miyake K, Inaba M. Long-term corneal endothelial changes after intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol*. 1988;105(3):248-252.
[https://doi.org/10.1016/0002-9394\(88\)90004-9](https://doi.org/10.1016/0002-9394(88)90004-9)
22. Shultz RO, Glasser DB, Matsuda M, et al. Response of the corneal endothelium to cataract surgery. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(8):1164-1169.
23. Takacs Agnes I, Kovacs I, Mihaltz K, et al. Central corneal volume and endothelial cell count following femtosecond laser-assisted refractive cataract surgery compared to conventional phacoemulsification. *J Refract Surg*. 2012;28(6):387-392.
<https://doi.org/10.3928/1081597x-20120508-02>
24. Белоноженко Я.В., Сорокин Е.Л. Слабость зонулярной поддержки хрусталика при возрастной катаракте, ее негативная роль в формировании осложнений факэмульсификации и возможности предоперационного ее выявления. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(3):182-184.
Belonozhenko YaV, Sorokin EL. Zonular weakness in age-related cataract, its negative role in the formation of phacoemulsification complications and possibilities of its preoperative detection. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016;(3):182-184. (In Russ.).
25. Малиugin Б.Э., Головин А.В. Особенности и техника факэмульсификации у пациентов с обширными дефектами связочного аппарата хрусталика. В кн.: Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии: Сб. статей науч.-практ. конф. М. 2009;160-165.
Malyugin BE, Golovin AV. Features and technique of phacoemulsification in patients with the extensive defects of zonular apparatus of the lens. In: *Sovremennyye tekhnologii kataraktal'noy i refraktsionnoy khirurgii* [Modern technologies of cataract and refractive surgery]: Collected papers. M. 2009;160-165. (In Russ.).
26. Паштаев Н.П. Хирургия подвывихнутого и вывихнутого в стекловидное тело хрусталика. Чебоксары: ГОУ ИУВ; 2007.
Pashtayev NP. *Khirurgiya podvyvikhnutogo i vyvikhnutogo v steklovidnoe telo khrustalika* [Surgery of the subluxated and dislocated lens into the vitreous body]. Cheboksary: GOU IUV; 2007. (In Russ.).

Поступила 05.11.2020

Received 05.11.2020

Принята к печати 29.01.2021

Accepted 29.01.2021

Воздействие антисептиков на эпителиальные клетки роговицы и конъюнктивы человека *in vitro*

© Э.И. АЛЕКСАНДЕР-СИНКЛЕР¹, И.Н. ОКОЛОВ¹, Д.А. ПЕРЕПЛЕТИЧКОВА^{1,2}, Ю.С. ГРЕЧАНAYA^{1,2}, К.Э. ЖУРЕНКОВ^{1,3}, М.И. БЛИНОВА¹

¹ФГБУН «Институт цитологии РАН», Санкт-Петербург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого», Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глаз необходимо использовать эффективные и безопасные антисептические глазные препараты.

Цель исследования. Оценить в условиях *in vitro* воздействие антисептических глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы.

Материал и методы. Объектом исследования являлись антисептические глазные капли «Бактавит», «Витабакт» и «Окомистин». В качестве тест-систем были использованы immortalized линии клеток эпителия роговицы человека (HCE) и конъюнктивы человека (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4). Жизнеспособность клеток оценивали по их метаболической активности и морфологии с использованием МТТ-теста и методов фазово-контрастной микроскопии.

Результаты. Антисептические глазные капли, принадлежащие к различным группам химических соединений, индуцировали цитотоксическое действие на клетки эпителия роговицы (HCE) и конъюнктивы человека (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) в разной степени, приводя к морфологическим и функциональным изменениям клеток.

Заключение. Проведенное исследование показало принципиальную возможность использования культивируемых клеток для сравнительной оценки цитотоксического действия антисептических офтальмологических препаратов *in vitro*.

Ключевые слова: клеточные культуры, цитотоксичность, антисептики, капли.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александр-Синклер Э.И. — <https://orcid.org/0000-0001-6704-3062>

Околов И.Н. — <https://orcid.org/0000-0001-8822-5615>

Переpletчикова Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5056-3368>

Гречаная Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0001-9506-3175>

Журенков К.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-6270-2866>

Блинова М.И. — <https://orcid.org/0000-0003-3159-9741>

Автор, ответственный за переписку: Александр-Синклер Э.И. — e-mail: elga.aleks@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Александр-Синклер Э.И., Околов И.Н., Переpletчикова Д.А., Гречаная Ю.С., Журенков К.Э., Блинова М.И. Воздействие антисептиков на эпителиальные клетки роговицы и конъюнктивы человека *in vitro*. Вестник офтальмологии. 2021;137(5):86–92. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705186>

The *in vitro* effect of antiseptics on epithelial cells of human cornea and conjunctiva

© E.I. ALEXANDER-SINCLAIR¹, I.N. OKOLOV¹, D.A. PEREPLETCHIKOVA^{1,2}, YU.S. GRECHANAYA^{1,2}, K.E. ZHURENKOV^{1,3}, M.I. BLINOVA¹

¹Institute of Cytology of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia;

²Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, Saint Petersburg, Russia;

³Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Effective and safe antiseptic eye preparations are necessary for prevention and treatment of infectious and inflammatory eye diseases.

Purpose — *in vitro* evaluation of the effect of antiseptic eye drops on corneal and conjunctival epithelial cells.

Material and methods. Antiseptic eye drops «Bactavit», «VitaBact» and «Ocomistin» were the object of the study. Immortalized human corneal epithelial cell lines (HCE) and human conjunctiva (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) were used as the test systems. The viability of the cells was assessed by their metabolic activity and morphology using the MTT test and phase-contrast microscopy.

Results. Antiseptic eye drops belonging to different groups of chemical compounds induced cytotoxic effects on the cells of corneal epithelium (HCE) and human conjunctiva (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) of varying degrees, leading to morphological and functional changes in those cells.

Conclusion. The study confirms the possibility of using cultured cells for the *in vitro* comparative assessment of the cytotoxic effect of antiseptic ophthalmic agents.

Keywords: Cell cultures, cytotoxicity, antiseptics, drops

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Alexander-Sinclair E.I. — <https://orcid.org/0000-0001-6704-3062>

Okolov I.N. — <https://orcid.org/0000-0001-8822-5615>

Pereplechikova D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5056-3368>

Grechanaya Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0001-9506-3175>

Zhurenkov K.E. — <https://orcid.org/0000-0001-6270-2866>

Blinova M.I. — <https://orcid.org/0000-0003-3159-9741>

Corresponding author: Alexander-Sinclair E.I. — e-mail: elga.aleks@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Alexander-Sinclair EI, Okolov IN, Pereplechikova DA, Grechanaya YuS, Zhurenkov KE, Blinova MI. The *in vitro* effect of antiseptics on epithelial cells of human cornea and conjunctiva. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5):86–92. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705186>

В лечении инфекционно-воспалительных заболеваний глаз широко используются различные группы лекарственных средств для местного применения, преимуществами которых являются простота изготовления, удобство в использовании, скорость наступления терапевтического эффекта и биодоступность [1]. Выбор лекарственного средства, его формы и схемы применения обусловлен этиологией, тяжестью заболевания, чувствительностью возбудителя к препарату и т.д. В зависимости от этих факторов могут быть назначены антибиотики, противовирусные, антимикотические и антисептические глазные капли [2–4]. На сегодняшний день на фармацевтическом рынке представлено множество противомикробных препаратов, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [5].

Внедрение в офтальмологическую практику антисептиков позволило существенно повысить эффективность лечения инфекционно-воспалительных заболеваний глаз, поскольку эта группа препаратов обладает широким спектром активности и высоким противомикробным потенциалом [6]. Антисептики также эффективны в отношении вирусов, грибов, простейших, их применяют как в амбулаторной практике, так и в условиях хирургического стационара [2, 3, 7, 8] — для профилактики послеоперационных осложнений [9], лечения конъюнктивитов [3], блефаритов [10], дакриоциститов [7], кератитов, язв роговицы [8, 11], эпителиопатий роговицы при ношении контактных линз [12], кератouveитов [13].

В настоящее время в терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глаз предпочтение отдается официальным однокомпонентным антисептическим глазным каплям «Витабакт», «Бактавит», «Пикторид-солофарм» (действующее вещество — производное бигуанидов пиклоксидина гидрохлорид 0,05%) и «Окомистин» (действующее вещество — бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний 0,01%, принадлежащий к группе поверхностно-активных веществ и относящийся к четвертичным аммониевым соединениям). Антисептические глазные капли, обеспечивая максимально возможный терапевтический эффект за счет высокой антимикроб-

ной активности (что было подтверждено результатами наших исследований по изучению сравнительной чувствительности глазных капель «Витабакт» и «Окомистин» в отношении грамположительных и грамотрицательных возбудителей [14]), должны также обладать минимальным повреждающим действием на клетки глазной поверхности [15].

Препараты данной группы, как правило, являются нетоксичными для тканей кожных покровов и слизистых оболочек, так как они более устойчивы к повреждающему действию антисептиков, чем ткани внутренних органов, что дает возможность использовать их в более высоких концентрациях [16]. Однако данные экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о том, что длительное применение препаратов местного использования может вызывать нежелательные изменения глазной поверхности, связанные с дискомфортом, воспалением, нестабильностью слезной пленки, потерей бокаловидных клеток, плоскоклеточной метаплазией конъюнктивы, апоптозом конъюнктивального эпителия и субконъюнктивальным фиброзом. В связи с этим следует обратить внимание на целесообразность рационального выбора лекарственных средств, которые могут вызвать нежелательные реакции со стороны макроорганизма. Для этого предлагается использовать различные модели, в том числе тест-системы на основе клеточных культур, позволяющие выбрать оптимальный способ введения, подобрать дозу препарата, что необходимо для повышения соотношения «польза/риск» [17].

Учитывая высокую потребность в эффективных и безопасных антисептических глазных каплях для профилактики и лечения инфекционно-воспалительных заболеваний и опираясь на опыт предыдущих работ по изучению цитотоксичности различных групп глазных лекарственных форм на клеточных культурах [18, 19], мы провели исследование по оценке цитотоксического действия антисептических глазных капель с использованием культивируемых клеток.

Цель работы — оценить в условиях *in vitro* воздействие антисептических глазных капель на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы.

Материал и методы

Исследуемые препараты. Объектом исследования являлись три антисептика в форме глазных капель: «Бактавит», «Витабакт» (пиклоксидина гидрохлорид) и «Окомистин» (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний).

Используемые клеточные культуры. В качестве тест-систем были использованы иммортализованные линии клеток эпителия роговицы человека (HCE) и конъюнктивы человека (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4).

Стандартные условия культивирования. Клетки культивировали при 37 °C в CO₂-инкубаторе в атмосфере 5% CO₂ в соответствующих питательных средах, содержащих 10% FBS (HyClone, США). Для клеток линии HCE использовали среду Keratocyte-SFM (Gibco, США), для клеток линии Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4 — среду Игла MEM («Биолот», Россия).

Дизайн и методы исследования. Влияние антисептических глазных капель на жизнеспособность эпителиальных клеток роговицы, конъюнктивы изучали в условиях *in vitro* в процессе культивирования клеток в соответствующих питательных средах, содержащих исследуемые препараты. Контролем служили клетки, культивируемые в стандартных условиях без добавления препаратов. Выбор концентрации антисептиков для эксперимента базировался на данных клинического использования исследуемых препаратов и собственных исследований цитотоксичности глазных капель на клеточных культурах [18, 19]. Жизнеспособность клеток оценивали по их метаболической активности и морфологии с использованием МТТ-теста и методов фазово-контрастной микроскопии.

Для оценки методом МТТ влияния антисептиков на жизнеспособность эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы человека клетки высевали в 96-луночные планшеты в 200 мкл соответствующей питательной среды, содержащей исследуемые препараты в концентрации 2% от объема среды, и культивировали в обычном режиме в течение 2 сут. По истечении срока культивирования проводили анализ МТТ. Оптическую плотность растворов измеряли с помощью анализатора Fluorofot «Charity» (Россия) при длине волны 570 нм и референсной длине волны 630 нм. Математическую обработку полученных данных проводили методами вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel 2007. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Морфологическое состояние клеток в процессе их культивирования с исследуемыми препаратами оценивали при помощи инвертированного микроскопа Nikon Eclipse TS100 (Япония), оснащенного фотокамерой.

Результаты и обсуждение

В процессе культивирования клеток линий Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4 и HCE в соответствующих питательных средах, содержащих 2% глазных антисептических капель, проводилась оценка их морфологического состояния. Данные этого прижизненного наблюдения, полученные на 3-и сутки культивирования, приведены на **рис. 1**. На представленных микрофотографиях клетки эпителия роговицы и конъюнктивы в контрольном варианте (без добавления антисептиков) хорошо распластаны, имеют типичную эпителиоподобную морфологию и на 3-и сутки культивирования сформировали конфлюэнтный монослой. В присутствии всех исследуемых антисептиков в концентрации 2% от объема питательной среды клетки обоих типов адгезировали и распластались, однако плотного монослоя не сформировали. Кроме того, были выявлены различия в морфологическом состоянии клеток и степени формирования монослоя в зависимости от типа клеток и тестируемого антисептика. Так, в присутствии препаратов «Бактавит» и «Витабакт» клетки обоих типов сформировали субконфлюэнтный монослой, однако морфологическое состояние клеток в присутствии этих препаратов отличается от контроля. Большая часть клеток распластаны, вместе с тем встречаются округлые и истонченные клетки. Структура клеток зернистая, в межклеточном пространстве также выявлены зернистые артефакты, которые могут являться продуктами нарушенного клеточного обмена. Наиболее выраженными эти морфологические изменения оказались у клеток эпителия роговицы. В присутствии препарата «Окомистин» морфологическое состояние адгезировавших клеток было наиболее близко к контролю, но при этом выявлялось много округлившихся клеток. Кроме того, на 3-и сутки культивирования монослой у Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4 и HCE оказался сформированным лишь на 50%. Установлено, что препарат «Окомистин», введенный в состав питательной среды в момент посева клеток, оказал существенное ингибирующее влияние на адгезию и пролиферацию эпителиальных клеток роговицы и конъюнктивы.

С помощью колориметрического метода с использованием МТТ-теста были получены количественные данные по процентному соотношению жизнеспособных клеток в эксперименте и контроле. Результаты МТТ-теста представлены в виде гистограмм, где жизнеспособность клеток, культивируемых в питательных средах с добавлением антисептических капель, выражена в процентах по отношению к контролю (**рис. 2**).

МТТ-тест позволяет оценить суммарную активность дыхательных ферментов митохондрий. Он основан на способности митохондриальных дегидрогеназ конвертировать водорастворимый 3-(4,5-диметилтиазол-2-ил)-2,5-дифенил-2Н-

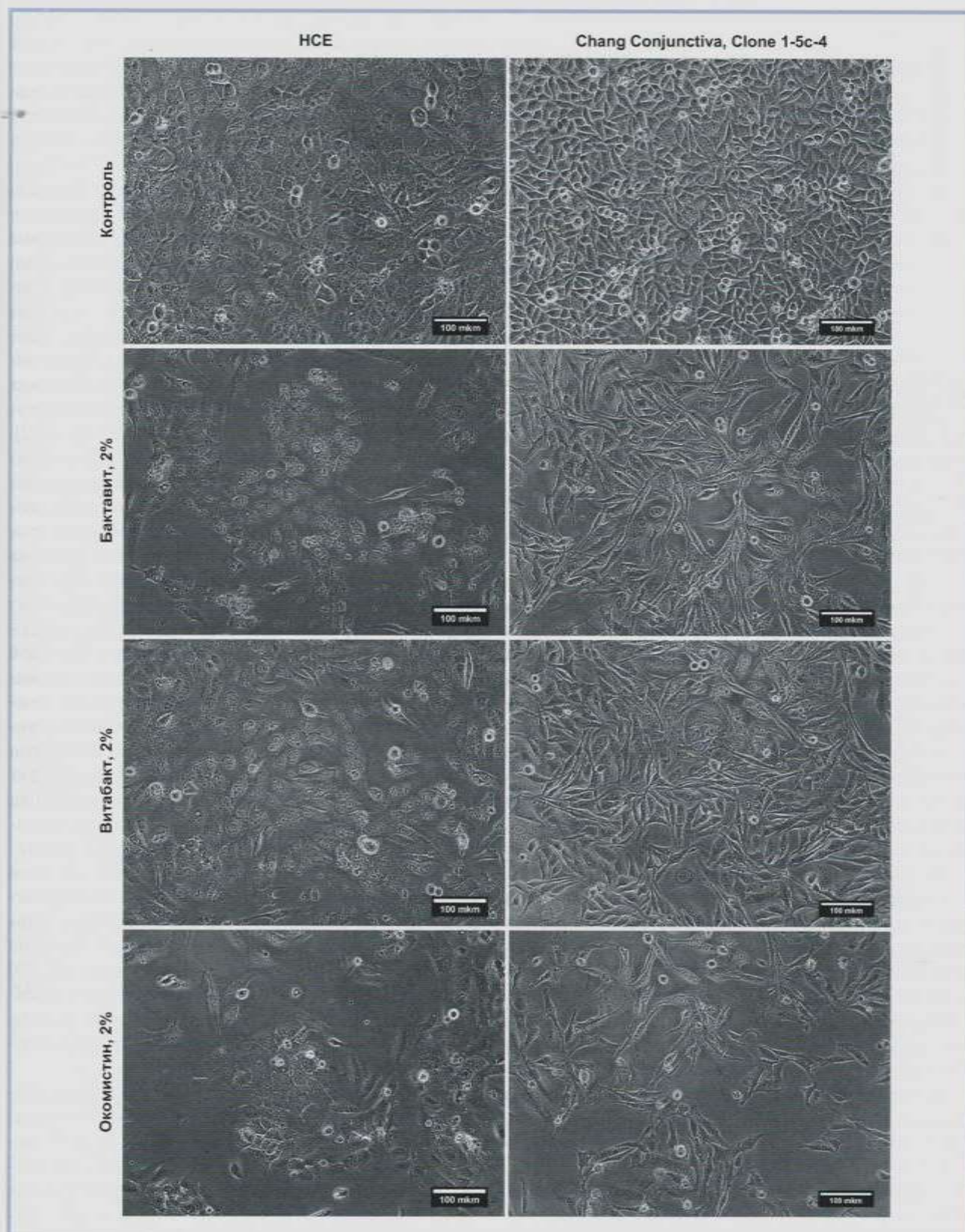


Рис. 1. Морфология эпителиальных клеток immortalized линий конъюнктивы (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) и роговицы (HCE) человека на 3-и сутки культивирования в питательной среде, содержащей 2% исследуемых антисептиков, добавленных в среду в момент посева клеток.

Фазово-контрастная микроскопия. Ув. 20.

Fig. 1. Morphology of epithelial cells of immortalized conjunctival lines (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) and human cornea (HCE) on day 3 of cultivation in a nutrient medium containing 2% of the studied antiseptics added to the medium at the time of cell inoculation.

Phase-contrast microscopy (FCM). Magn. $\times 20$.

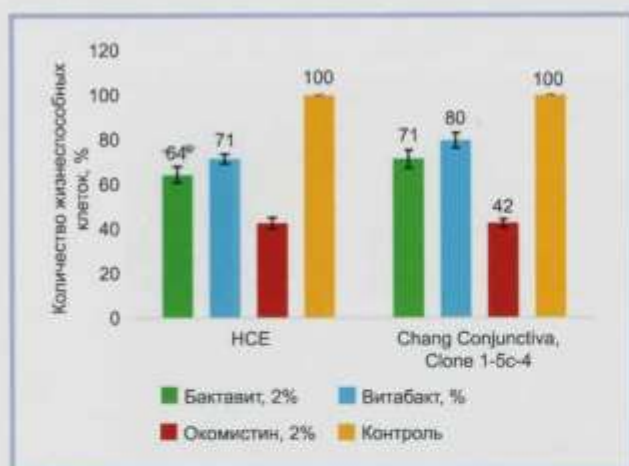


Рис. 2. Гистограмма оценки жизнеспособности эпителиальных клеток иммортализованных линий конъюнктивы (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) и роговицы (HCE) человека на 3-и сутки культивирования в питательной среде, содержащей 2% исследуемых антисептиков, добавленных в среду в момент посева клеток. МТТ-тест.

Fig. 2. Histogram of the viability assessment of epithelial cells of immortalized conjunctival lines (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) and human cornea (HCE) on day 3 of cultivation in a nutrient medium containing 2% of the studied antiseptics added to the medium at the time of cell inoculation. MTT test.

тетразолиум бромид (МТТ) в кристаллы пурпурного формазана, который с помощью органических растворителей переводят в раствор. Интенсивность окраски раствора линейно коррелирует с количеством жизнеспособных клеток. Последующая спектрофотометрия позволяет точно сопоставить значение оптической плотности экспериментальной пробы по отношению к контролю с изменением количества жизнеспособных клеток, а в цитотоксических исследованиях оценить гибель клеток, индуцированную тем или иным химическим агентом.

По данным МТТ-теста, количество жизнеспособных клеток эпителия роговицы и конъюнктивы в присутствии всех исследуемых антисептиков было ниже, чем в контроле. Наименьшее количество жизнеспособных клеток детектировано при культивировании в среде, содержащей препарат «Окомистин», при этом последний оказал одинаковое цитотоксическое действие как на HCE, так и на Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4. В то же время клетки эпителия роговицы оказались более чувствительными к воздействию препаратов «Бактавит» и «Витабакт», чем клетки конъюнктивы. Наименьшее токсическое действие в отношении культивируемых клеток, по данным МТТ-теста, проявил препарат «Витабакт». Результаты МТТ-теста сопоставимы с результатами прижизненного наблюдения за морфологическим состоянием клеток в процессе их культивирования.

Под воздействием различных веществ, входящих в состав глазных капель, клетки глазной поверхности могут менять морфологию, скорость клеточного роста, время гибели, степень дезинтеграции, поэтому тестирование их влияния на выживаемость клеток

является целесообразным и оправданным [20]. В настоящем исследовании представлены сравнительные результаты оценки цитотоксичности антисептических глазных капель, содержащих в качестве активного вещества пиклоксидин гидрохлорид («Витабакт» и «Бактавит») и бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний («Окомистин»).

Антисептические капли «Окомистин» принадлежат к группе препаратов, содержащих в своем составе поверхностно-активные вещества. Некоторые из них (октенисепт, полигексаметилен бигуанид, хлоргексидин биглюконат), как показали исследования, могут оказывать цитотоксическое действие на эпителиальные клетки глазной поверхности, подавляя их пролиферацию, приводя к дефектам или повреждению эпителия роговицы, особенно в высоких концентрациях, стимулируя апоптоз и вызывая аутофагическую/некротическую гибель клеток [21, 22]. Имеются данные, что препарат «Окомистин» способен оказывать цитотоксическое действие на клеточные культуры, снижая синтез ДНК в ядрах эпителиальных клеток роговицы крыс и индекс пролиферации клеток, при этом повышая уровень фрагментации ДНК в ядрах эпителиальных клеток, по сравнению с контролем, что свидетельствует о проапоптотическом действии антисептика, содержащего мирамистин [16]. В основе антимикробной активности действующего вещества (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний хлорид моногидрат) лежит прямое взаимодействие молекулы препарата с белково-липидными комплексами мембран микроорганизмов, при этом часть молекулы антисептика погружается в липофильный слой мембраны, разрыхляет ее и повышает проницаемость для крупномолекулярных веществ, что приводит к угнетению жизнеспособности и разрушению микробной клетки. [6]. По данным других авторов, обладая высокой избирательностью действия в отношении микроорганизмов, антисептик не оказывает влияния на эпителиальные клетки глазной поверхности [2, 23] и даже может стимулировать реэпителизацию роговицы [24]. Такая избирательность, видимо, связана с различием в структуре клеточных мембран эукариотических и микробных клеток.

Пиклоксидина гидрохлорид относится к катионным антисептикам из ряда бигуанидов. Молекула антисептика несет положительный заряд, который способствует электростатическому связыванию с отрицательно заряженными группами на клеточных стенках микроорганизмов с последующим нарушением барьеров проницаемости бактериальных клеток [25]; это было подтверждено экспериментальным исследованием, в котором пиклоксидин электростатически связывается с отрицательно заряженной поверхностью бактериальных клеток грамположительных коагулазонегативных стафилококков, вызывая нейтрализацию поверхностного заряда бактерий, их агре-

гацию, оказывая деструктивное действие на клеточную стенку микроорганизмов [15].

Информация о влиянии пиклоксидина гидрохлорида на культивируемые эукариотические клетки в доступной литературе практически отсутствует. В единичных публикациях представлены данные о токсичности антисептика «Витабакт» *in vitro* в отношении клеточной культуры Vero. С помощью МТТ-теста было установлено, что подавление жизнеспособности клеток наблюдалось в присутствии препарата «Витабакт» в питательной среде в разведении от 1:2 до 1:64, а при более высоких разведениях препарата (от 1:128 и выше) его цитотоксического действия в отношении клеток не зарегистрировано [26]. Заслуживает внимания работа, в которой представлены данные, полученные при изучении морфологической структуры ткани глаза крыс после проведения форсированных инстилляций раствора пиклоксидина на роговицу животных [27]. Через 1 ч после закапывания отмечалось снижение плотности клеток заднего эпителия роговицы и появлялась фиброваскулярная ткань в передней камере глаза, при этом видимых изменений в переднем и заднем эпителии роговицы и строме выявлено не было.

Таким образом, результаты наших исследований, а также данные отечественной и зарубежной литературы свидетельствуют, что антисептические глазные капли, принадлежащие к различным группам химических веществ, могут индуцировать цитотоксическое действие на клетки эпителия роговицы (HCE) и конъюнктивы человека (Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4) в разной степени, приводя к морфологическим и функциональным изменениям клеток.

Заключение

Антисептические глазные капли «Бактавит», «Витабакт» и «Окомистин» оказывают различное

воздействие на клетки эпителия роговицы и конъюнктивы в условиях *in vitro*. Наименее токсичным из исследованных антисептиков в отношении культивируемых клеток, по данным МТТ-теста, оказался «Витабакт»: при культивировании в среде, содержащей этот антисептик, детектировано наибольшее число жизнеспособных клеток. При этом клетки эпителия роговицы человека HCE оказались более чувствительными к воздействию данного препарата, чем клетки конъюнктивы человека Chang Conjunctiva, Clone 1-5c-4. Напротив, различий в чувствительности этих типов клеток к воздействию препарата «Окомистин» выявлено не было, а при их культивировании в среде, содержащей данный антисептик, детектировано наименьшее количество жизнеспособных клеток. Проведенное исследование показало принципиальную возможность использования культивируемых клеток для сравнительной оценки цитотоксического действия антисептических офтальмологических препаратов *in vitro* в целях повышения соотношения «польза/риск» при профилактике и терапии инфекционно-воспалительных заболеваний глаз, позволяя рационально использовать глазные капли, обладающие высоким антибактериальным потенциалом и низкой цитотоксичностью. Данное направление становится все более актуальным и требует проведения дальнейших исследований.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Э.А., И.О.
Сбор и обработка материала: Д.П., Ю.Г., К.Ж.
Статистическая обработка: Д.П.
Написание текста: Э.А., И.О.
Редактирование: Э.А., И.О., М.Б.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Рациональная фармакотерапия в офтальмологии: Руководство для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Алексеева В.Н., Астахова Ю.С. и др.; под общ. ред. Егорова Е.А. М.: Литтерра; 2004. *Ratsional'naya farmakoterapiya v oftalmologii: Rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachev* [Rational pharmacotherapy in ophthalmology: Guide for practicing doctors]. Eds Egorov E.A., Alekseev V.N., Astakhov Yu.S., et al.; under the general editorship of Egorov E.A. M.: Litterra; 2004. (In Russ.).
2. Бржеский В.В., Прохорова Л.П., Ефимова Е.Л., Бржеская И.В. Новые возможности антибактериальной терапии в детской и взрослой офтальмологии. *Офтальмология*. 2019;16(1):56-62. Brzheskiy VV, Prozhorova LP, Efimova EL, Brzheskaya IV. New possibilities of antibiotic therapy in pediatric and adult ophthalmology. *Oftalmologiya = Ophthalmology in Russia*. 2019;16(1):56-62. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-1-56-62>
3. Дмитриев В.В., Золотавин С.В., Шилова Т.Ю. Использование современных лекарственных средств (витабакт, окомистин, синтизеф, фуциталмик, тобрикс) в лечении конъюнктивитов в детской офтальмологии. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Естественные и технические науки*. 2018;(10):66-70. Dmitriyev VV, Zolotavin SV, Shilova TYu. The use of modern medicines (vita-bact, okomistin, sintizef, fucithalmic, tobriss) in the treatment of conjunctivitis in pediatric ophthalmology. *Sovremennaya nauka: aktual'nyye problemy teorii i praktiki. Yestestvennyye i tekhnicheskiye nauki = Modern science: topical problems of theory and practice. Natural and technical sciences*. 2018;(10):66-70. (In Russ.).
4. Поляк М.С., Околов И.Н., Пирогов Ю.И. Антибиотики в офтальмологии. СПб.: Нестор-история; 2015. Poliak MS, Okolov IN, Pirogov YuI. *Antibiotiki v oftalmologii* [Antibiotics in ophthalmology]. SPb.: Nestoristoria; 2015. (In Russ.).
5. Жиликова Е.Т., Новикова М.Ю., Новиков О.О., Малинина А.Ю., Цветкова З.Е., Бочарникова М.А. К проблеме профилактики и лечения инфекционных заболеваний глаз. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2016;2(3):70-77. Zhilyakova ET, Novikova MYu, Novikov OO, Malyutina AYU, Tsvetkova ZE, Bocharnikova MA. To the problem of prevention and treatment of infectious diseases of the eye. *Nauchnyy rezultat. Meditsina i farmatsiya = Scientific result. Medicine and pharmacy*. 2016;2(3):70-77. (In Russ.). <https://doi.org/10.18413/2313-8955-2016-2-3-70-77>
6. Кириченко Н.А. Перспективы использования антисептиков для лечения и профилактики инфекционно-воспалительных заболеваний в офтальмологии. *Офтальмология*. 2014;(9):103-105.

- Kirichenko NA. Prospects for the use of antiseptics for the treatment and prevention of infectious and inflammatory diseases in ophthalmology. *Oftalmologiya = Ophthalmology*. 2014;(9):103-105. (In Russ.).
7. Галеева Г.З., Самойлов А.Н. Клинико-лабораторное обоснование и опыт применения пиклоксидина в лечении дакриоцистита новорожденных. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(1):69-72. Galeeva GZ, Samoylov AN. Clinical and laboratory study and experience with the use of picloxidin in the treatment of neonatal dacryocystitis. *Rossiyskiy oftalmologicheskiy zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2017;10(1):69-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-1-69-72>
 8. Mazet R. Étude de faisabilité de préparations ophtalmiques au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble. *Sciences Pharmaceutiques*. 2012. <https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00744449>
 9. Пирогов Ю.И., Шустрова Т.А., Обловоцкая Е.С., Хромова Е.С. Состояние микрофлоры пациентов с катарактой и ее чувствительность к препарату «Витабакт» в сравнении с антибиотиками, применяемыми в офтальмологической практике. *Офтальмологические ведомости*. 2018;11(2):75-79. Pirogov YuI, Shustrova TA, Oblovitskaya ES, Khromova ES. The state of conjunctival flora and its susceptibility to «VitaBakt» in cataract patients compared to other antibiotics used in ophthalmologic practice. *Oftalmologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal*. 2018;11(2):75-79. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/OV11275-79>
 10. Трубилин В.Н., Куренков В.В., Полунина Е.Г., Капкова С.Г., Маркова Е.Ю. Алгоритм терапевтической гигиены век при патологии глазной поверхности: Учебное пособие. М.: ФМБА; 2017. Trubilin VN, Kurenkov VV, Polunina EG, Kapkova SG, Markova EYu. *Algoritim terapevticheskoy gigiyeny vek pri patologii glaznoy poverkhnosti: Uchebnoye posobiye* [Algorithm of therapeutic hygiene of the eyelids in pathology of the ocular surface: A tutorial]. M.: FMBA; 2017. (In Russ.).
 11. Клещева Е.А., Кочергин С.А., Слонимский Ю.Б. Особенности диагностики и комплексный подход к терапии герпетических кератитов. *Офтальмология*. 2019;16(2):252-258. Kleshcheva EA, Kochergin SA, Slonimsky YuB. Features of diagnosis and a comprehensive approach to the treatment of herpetic keratitis. *Oftalmologiya = Ophthalmology*. 2019;16(2):252-258. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2019-2-252-258>
 12. Великорецкая Т.А., Устищенко С.Б. Опыт применения глазных капель Окомистин в лечении эпителиальных повреждений роговицы при ношении контактных линз. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2011;11(1):71-72. Velikoretskaya TA, Ustimenko SB. The experience of using eye drops Okomistin in the treatment of epithelial damage of the cornea with contact lens wear. *Kataraktal'naya i refraktsionnaya khirurgiya = Cataract and Refractive Surgery*. 2011;11(1):71-72. (In Russ.).
 13. Бездетко П.А., Панченко Н.В., Савельева А.Ю., Дурас И.Г. Применение Окомистина в лечении кератоконъюнктивитов и язв роговицы. В кн.: Окомистин. Применение в офтальмологии: Сб. трудов. М. 2010. Bezdetko PA, Panchenko NV, Savel'eva AYU, Duras IG. The use of Okomistin in the treatment of keratouveitis and corneal ulcers. In: *Okomistin. Primeneniye v oftalmologii: Sb. trudov* [Okomistin. Application in ophthalmology]. M. 2010. (In Russ.).
 14. Околов И.Н. Мониторинг антимикробной активности антисептических глазных капель. *Офтальмологические ведомости*. 2019;12(3):67-74. Okolov IN. Monitoring antimicrobial activity of antiseptic eye drops. *Oftalmologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal*. 2019;12(3):67-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/OV16300>
 15. Халатян А.С., Будзинская М.В., Холлина Е.Г., Страховская М.Г., Шевлягина Н.В., Жуковничий В.Г. Бактерицидное действие пиклоксидина на штаммы *Staphylococcus epidermidis*, выделенные с конъюнктивы на фоне интравитреальных инъекций. *Современные технологии в офтальмологии* 2019;(1):315-320. Khalatyan AS, Budzinskaya MV, Kholina EG, Strakhovskaya MG, Shevlyagina NV, Zhukhovitsky VG. Bactericidal effect of picloxidin on *Staphylococcus epidermidis* strains isolated from the conjunctiva on the background of intravitreal injections. *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii = Modern Technologies in Ophthalmology*. 2019;(1):315-320. (In Russ.).
 16. Nazarchuk OA, Cheresniuk IL, Nazarchuk GG, Palii DV. Current antiseptics: a study on their antimicrobial activity and toxic effects on the corneal epithelium. *Journal of Ophthalmology (Ukraine)*. 2019;80(3):26-31.
 17. Pellegrini G, Rama P, Di Rocco A, Panaris A, De Luca M. Concise review: hurdles in a successful example of limbal stem cell-based regenerative medicine. *Stem Cells*. 2014;32(1):26-34. <https://doi.org/10.1002/stem.1517>
 18. Александрова О.И., Околов И.Н., Тахтаев Ю.В., Хорольская Ю.И., Хинтуба Т.С., Блинова М.И. Сравнительная оценка цитотоксичности антимикробных глазных капель. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(1):89-97. Alexandrova OI, Okolov IN, Takhtayev YuV, Khorolskaya YuI, Khintuba TS, Blinova MI. Comparative assessment of cytotoxicity of antimicrobial eye drops. *Oftalmologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal*. 2015;8(1):89-97. (In Russ.).
 19. Александрова О.И., Хорольская Ю.И., Майчук Д.Ю., Блинова М.И. Исследование общей цитотоксичности антибиотиков аминогликозидного и фторхинолонового ряда на клеточных культурах. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(5):43-53. Alexandrova OI, Khorolskaya YuI, Maichuk DYU, Blinova MI. Investigation of the general cytotoxicity of aminoglycoside and fluoroquinolone antibiotics on cell cultures. *Vestnik oftalmologii*. 2015;131(5):43-53. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131543-53>
 20. Urcan E, Haertel U, Styliou M, Hickel R, Scherthan H, Reichl F. Real-time sCELLigence impedance analysis of the cytotoxicity of dental composite components on human gingival fibroblasts. *Dent Mater*. 2010;26(1):51-58. <https://doi.org/10.1016/j.dental.2009.08.007>
 21. Karpisinski TM, Szkaradkiewicz AK. Chlorhexidine — pharmacobiological activity and application. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(7):1321-1326.
 22. Shibata Y, Tanaka Y, Tomita T, Tagish T, Kimura Y, Chikama T, Kihir K. Evaluation of corneal damage caused by iodine preparations using human corneal epithelial cells. *Jpn J Ophthalmol*. 2014;58(6):522-527. <https://doi.org/10.1007/s10384-014-0348-y>
 23. Гундурова Р.А., Егоров В.А., Кривошеин Ю.С. Применение Мирамистина в офтальмологии: Пособие для врачей. М. 2004;8. Gundurova RA, Egorov VA, Krivosheina YuS. *Primeneniye Miramistina v oftalmologii: Posobiye dlya vrachev* [The use of Miramistin in ophthalmology: The book for doctors]. M. 2004;8. (In Russ.).
 24. Макаров И.А. Роль антимикробного препарата Окомистин в комплексном лечении хронических блефароконъюнктивитов. *Офтальмологические ведомости*. 2015;8(4):55-60. Makarov IA. The role of the antimicrobial drug Okomistin in the complex treatment of chronic blepharokonjunctivitis. *Oftalmologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal*. 2015;8(4):55-60. (In Russ.).
 25. Халатян А.С., Будзинская М.В., Холлина Е.Г., Страховская М.Г., Колышкина Н.А., Коваленко И.Б., Жуковничий В.Г. Чувствительность антибиотикорезистентных коагулазо-негативных стафилококков к антисептику пиклоксидину. *Клиническая практика*. 2020;11(1):42-48. Khalatyan AS, Budzinskaya MV, Kholina EG, Strakhovskaya MG, Kolyshkina NA, Kovalenko IB, Zhukhovitsky VG. Sensitivity of antibiotic-resistant coagulase-negative staphylococci to the antiseptic picloxidin. *Klinicheskaya praktika = Clinical Practice*. 2020;11(1):42-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/clinpract17543>
 26. Чернакова Г.М., Майчук Д.Ю., Клещева Е.А., Мезенцева М.В., Руссу Л.И., Суетина И.А., Исаева Е.И. Изучение *in vitro* противовирусной активности пиклоксидина 0,05% (на примере аденовируса). *Офтальмология*. 2020;17(3S):634-639. Chernakova GM, Maichuk DYU, Kleshcheva EA, Mezentseva MV, Russu LI, Suetina IA, Isaeva EI. In vitro study of Picloxidine 0.05% antiviral activity (on the example of adenovirus). *Oftalmologiya = Ophthalmology in Russia*. 2020;17(3S):634-639. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2020-3S-634-639>
 27. Каспарова Е.А., Федоров А.А., Ян Бю, Собкова О.И. Влияние форсированных инстилляций растворов противомикробных средств на ткани глаза (экспериментальное исследование). *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5-2):160-170. Kasparova EA, Fedorov AA, Yang Biao, Sobkova OI. Effect of forced instillation of solutions of anti-infective agents on eye tissues (experimental study). *Vestnik oftalmologii*. 2019;135(5-2):160-170. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052160>

Поступила 29.04.2021

Received 29.04.2021

Принята к печати 06.09.2021

Accepted 06.09.2021

ВИТАБАКТ®



первый специализированный
офтальмологический антисептик в России¹

Действующее вещество ПИКЛОКСИДИН

Активен в отношении бактерий, вирусов,
грибов²

ПОЛИСОРБАТ 80

Предотвращает образование биопленки
(ассоциаций патогенных микроорганизмов)³

Увеличивает проницаемость бактериальных
клеток (как для пиклоксидина, так и для
антибиотиков при совместном использовании)³

Усиливает антимикробную активность
различных антибиотиков³

ДЕКСТРОЗА

Агент, обеспечивающий осмотическую
активность, равную осмотической
активности слезной пленки²



¹ На основании данных реестра лекарственных средств. Регистрационное удостоверение препарата Витабакт П N014701/01 от 22.12.2008.

² Инструкция по медицинскому применению препарата Витабакт.

³ Polysorbate 80 Inhibition of *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm Formation and Its Cleavage by the Secreted Lipase Lip, Christine M. Toutain-Kidd, Samoneh C. Kadivar, Carolyn T. Bramante, Stephen A. Bobin, and Michael E. Zegans department of Surgery (Ophthalmology), Dartmouth Medical School, 1 Dartmouth College, Department of Microbiology and Immunology, Dartmouth Medical School, Hanover, New Hampshire October 2008.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников

ООО «Теа Фарма»

125280, Российская Федерация, г. Москва,

ул. Ленинская Слобода, д. 26, Эт. 2, Пом. IV, Ком. 12,112

Тел.: +7 495 787 75 35



Исследование лиганд-рецепторного взаимодействия и биораспределения при различных режимах введения лекарственного средства, содержащего полипептиды сетчатки глаз скота

© Н.А. ВЕРЛОВ¹, А.Р. ДОРОТЕНКО², Л.С. ГУЛИНА¹, А.В. КАЛАТАНОВА², А.П. ТРАШКОВ¹, В.С. БУРДАКОВ¹

¹ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Россия;

²ЗАО «Фарм-Холдинг», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Для безопасного и эффективного применения лекарственных препаратов в клинической практике важно знать особенности взаимодействия компонентов препарата с рецепторами организма и характер распределения препарата при различных режимах введения в пределах рекомендованных к применению доз.

Цель исследования. Изучение взаимодействия с широкой панелью рецепторных мишеней *in vitro* и оценка биораспределения в органах лабораторных животных лекарственного препарата, представляющего собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций, выделенных из сетчатки глаза животных.

Материал и методы. Эффективность доставки радиоактивно меченного препарата в органы и ткани лабораторных грызунов (мыши) при различных режимах введения изучали в НИЦ «Курчатовский институт» — ПИЯФ. Оценку лиганд-рецепторного взаимодействия препарата проводили в лаборатории Eurofins Pharma Discovery Services методом конкурентного радиолигандного связывания.

Результаты. Был выявлен значимый эффект взаимодействия полипептидного препарата с глутаматными рецепторами разных подтипов: AMPA, NMDA и mGluR1. В эксперименте *in vivo* получены данные биораспределения препарата при внутривенном, внутримышечном и парабубарном режимах введения, показана динамика накопления препарата в тканях головного мозга и глаза.

Заключение. По результатам проведенного исследования показано, что исследуемый пептидный препарат связывается с рецепторами, ассоциированными с потерей ганглионарных клеток сетчатки. Взаимодействие с данными рецепторами потенциально обеспечивает нейропротекторный эффект объекта испытания. Динамика содержания исследуемого препарата в крови животных зависит от режима введения и количества введенного препарата. Исследуемый препарат в точке 0,5 ч для внутривенного и внутримышечного введения в дозе 1,7 мг/кг обладает достаточно высокой биодоступностью к тканям головного мозга и глаза. Данные позволяют предположить, что путь выведения исследуемых препаратов через почки является основным.

Ключевые слова: биораспределение, ретиналамины, связывание с рецепторами.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Верлов Н.А. — e-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701>

Доротенко А.Р. — e-mail: artem.dorotenko@geropharm.com; <https://orcid.org/0000-0003-1142-6325>

Гулина Л.С. — e-mail: gulina_ls@pnpi.nrcki.ru

Калатанова А.В. — e-mail: anna.kalatanova@geropharm.com; <https://orcid.org/0000-0003-2623-6014>

Трашков А.П. — e-mail: trashkov_ap@pnpi.nrcki.ru

Бурдаков В.С. — e-mail: burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6025-7367>

Автор, ответственный за переписку: Калатанова А.В. — e-mail: anna.kalatanova@geropharm.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Верлов Н.А., Доротенко А.Р., Гулина Л.С., Калатанова А.В., Трашков А.П., Бурдаков В.С. Исследование лиганд-рецепторного взаимодействия и биораспределения при различных режимах введения лекарственного средства, содержащего полипептиды сетчатки глаз скота. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):94–101. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705194>

Investigation of ligand-receptor interaction and biodistribution of a drug containing cattle retinal polypeptides in various administration routes

© N.A. VERLOV¹, A.R. DOROTENKO², L.S. GULINA¹, A.V. KALATANOVA², A.P. TRASHKOV¹, V.S. BURDAKOV¹

¹Petersburg Nuclear Physics Institute named by B.P. Konstantinov of National Research Center «Kurchatov Institute», Gatchina, Russia;

²Closed Joint-Stock Company «Pharm-Holding», Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

It is important to understand the features of the interaction of drug components with body receptors and obtain data on its distribution in various administration routes in recommended doses in order for its usage in clinical practice to be safe and effective.

Purpose — to investigate *in vitro* the interactions of a drug consisting of water-soluble polypeptide fractions produced on animal retina with a wide range of receptor targets, and to assess its biodistribution in the organs of laboratory animals.

Material and methods. The biodistribution of the radioactively marked drug in different organs and tissues of laboratory mice in various routes of administration was studied at the National Research Centre «Kurchatov Institute». Evaluation of the ligand-receptor interaction of the drug was carried out in the laboratory at Eurofins Pharma Discovery Services by the method of competitive radioligand binding.

Results. A significant effect of the interaction of the polypeptide drug was revealed with different subtypes of glutamate receptors: AMPA, NMDA, and mGluR1. As a result of an *in vivo* test, we have obtained biodistribution data of the drug for intravenous, intramuscular and parabulbar administration, and the dynamics of drug accumulation in the tissues of the brain and eyes.

Conclusion. According to the study results, the peptide drug binds to receptors associated with the loss of retinal ganglion cells. Interaction with these receptors potentially provides the test subject with neuroprotective effect. The content dynamics of the studied drug in the blood of animals depends on the route of administration and the amount of drug administered. At the time point of 0.5 hours for intravenous and intramuscular administration in the dose of 1.7 mg/kg, the studied drug has sufficiently high bioavailability in the tissues of the brain and eye. The data suggest that the main route of excretion of the studied drug is through kidneys.

Keywords: biodistribution, Retinalamin, receptor binding.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Verlov N.A. — e-mail: verlov_na@pnpi.nrcki.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3756-0701>

Dorotenko A.R. — e-mail: artem.dorotenko@geropharm.com; <https://orcid.org/0000-0003-1142-6325>

Gulina L.S. — e-mail: gulina_ls@pnpi.nrcki.ru

Kalatanova A.V. — e-mail: anna.kalatanova@geropharm.com; <https://orcid.org/0000-0003-2623-6014>

Trashkov A.P. — e-mail: trashkov_ap@pnpi.nrcki.ru

Burdakov V.S. — e-mail: burdakov_vs@pnpi.nrcki.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6025-7367>

Corresponding author: Kalatanova A.V. — e-mail: anna.kalatanova@geropharm.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Verlov NA, Dorotenko AR, Gulina LS, Kalatanova AV, Trashkov AP, Burdakov VS. Investigation of ligand-receptor interaction and biodistribution of a drug containing cattle retinal polypeptides in various administration routes. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):94–101. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705194>

Пептидные препараты, стимулирующие функции клеточных элементов сетчатки, обладают доказанной эффективностью и активно используются в офтальмологии. Клинические эффекты ретинопротекторного действия пептидов могут быть обусловлены повышением функциональной активности различных типов клеток сетчатки [1]. Короткие пептиды индуцируют дифференцировку нервной и ретиальной ткани, усиливают биоэлектрическую и функциональную активность сетчатки благодаря сохранению ее морфологической структуры [2]. Также показано, что пептиды стимулируют дифференцировку нейронов и клеток пигментного эпителия сетчатки, стимулируют экспрессию маркеров дифференцировки клеток сетчатки и пигментного эпителия путем связывания с промоторными участками генов, что в свою очередь приводит к восстановлению внутреннего ядерного слоя и пигментного эпителия [3].

Несмотря на то что полипептидные препараты в целом хорошо изучены, полноценное исследование фармакокинетики с применением стандартных методов для них невозможно, как и для прочих лекарственных средств, активная фракция которых состоит из сбалансированной и стабильной смеси биологически активных пептидов [4].

Данное исследование было проведено с целью изучения лиганд-рецепторного взаимодействия

in vitro и биораспределения в органах лабораторных животных *in vivo* лекарственного препарата «Ретиналамин», представляющего собой комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой ≤ 10 кДа, выделенных из сетчатки глаза животных. Аминокислотный состав лекарственного препарата описан в работе А.О. Руденко и соавт. [5]. Результаты исследования позволили получить информацию о динамике накопления препарата в органах животных и его взаимодействии с рецепторами.

Материал и методы

Лиганд-рецепторное взаимодействие лиофилизата ретиналамина (комплекс водорастворимых полипептидных фракций) с исследуемыми мишенями оценивалось методом конкуретного радиолигандного связывания. Было изучено 63 рецептора по стандартизированной методике в лаборатории Eurofins Pharma Discovery Services. Для каждого рецептора одна концентрация исследуемого соединения тестировалась в двух повторах. Взаимодействие объекта испытания с рецепторами AMPA [6], NMDA [7] и kainate [8] оценивали с использованием клеток коры головного мозга крысы после 60-минутной инкубации при температуре 4 °C в присутствии соответ-

ствующих селективных радиолигандов: с рецептором mGluR1 [9] — на клетках мозжечка крыс после 60-минутной инкубации при комнатной температуре в присутствии селективного радиолиганда $[^3H]quisqualate$, с рецептором mGluR5 [9] — на рекомбинантных клетках человека (CHO) после 60-минутной инкубации при комнатной температуре. Метод детекции — сцинтилляционный счет. Оценку специфического связывания соединения рассчитывали с использованием доли (в процентах) ингибирования связывания радиолиганда, специфичного для каждой мишени. Результаты, показывающие ингибирование связывания радиолиганда с определенным рецептором выше 50%, были признаны значимыми для тестируемого вещества. Для рецепторов, не представленных в статье, результаты связывания с рецепторами были признаны незначимыми.

Исследование на животных проводилось в соответствии с правилами работы с лабораторными животными и с соблюдением норм биоэтики. Животных содержали в стандартных условиях вивария в соответствии с Директивой 2010/63/EU Европейского парламента и совета Европейского союза от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях. В исследовании биораспределения препарата участвовали самки аутбредных лабораторных мышей ICR(CD1), на момент начала эксперимента все животные были клинически здоровы и осмотрены ветеринарным врачом. Животные содержались в условиях вивария в клетках по пять голов с 12-часовым режимом день-ночь при температуре 20–21 °C и получали стандартный рацион питания. В день начала эксперимента были сформированы группы по 15 животных, данные о группах животных представлены в **таблице**.

Каждая группа была разделена на три подгруппы по пять голов, животные в подгруппах выводились через 0,5; 2 и 6 ч после введения препарата. При выведении животного из эксперимента для последующего исследования изымались следующие органы: кровь, головной мозг, сердце, легкие, печень, почки, селезенка, яичники, матка, глазное яблоко, мочевой пузырь. При исследовании биораспределения оценивали следующие параметры: активность препарата перед введением путем измерения на сцинтилляционном счетчике, время от введения препарата до вы-

ведения животного из эксперимента, масса изъятых органов и тканей, активность в образцах тканей животных, измеренная на сцинтилляционном счетчике.

Измерение активности образцов проводилось на радиометре альфа-бета-излучения спектрометрическом TRI-CARB 5110 TR (Perkin Elmer, США) с использованием гамма-флаконов (gamma-vial) [10].

Мечение исследуемого препарата радиоактивной меткой ^{125}I проводилось с использованием хлорамина Т в соответствии со стандартным протоколом мечения [11]. Не связавшийся йод и окислитель удаляются на гравитационных микроколонках (сефадекс G-10). Радиохимическую чистоту меченых препаратов подтверждали методами тонкослойной хроматографии с последующим анализом радиоактивности фракций в сцинтилляционном счетчике.

Для всех результатов применены методы описательной статистики: данные проверены на соответствие закону нормального распределения. В случае нормального распределения были рассчитаны и представлены в итоговых таблицах среднее значение и стандартная ошибка среднего. Межгрупповые различия анализировали с использованием параметрических или непараметрических методов в зависимости от типа распределения. Различия были определены при уровне значимости $p < 0,05$. Статистический анализ выполнялся с помощью программного обеспечения R language.

Результаты

Полученные в эксперименте результаты радиолигандного связывания отражены на **рис. 1**.

Был выявлен значимый эффект взаимодействия объекта испытаний с рецепторами AMPA, NMDA и mGluR1.

В результате измерения массы и накопленной дозы образцов тканей и органов были рассчитаны следующие параметры: удельная доза в органе, удельная доза относительно введенной дозы и удельная доза относительно дозы, накопленной в крови.

Данные о биораспределении препарата при различных режимах введения в выбранном диапазоне доз представлены на **рис. 2–7**.

Группа 1 (в/м, 1,7 мг/кг) показала самый высокий уровень содержания препарата в крови (до 9% от введенной дозы) в точке 30 мин, однако к сроку 2 ч после введения уровень препарата стабилизировался на отметке 5%, после чего демонстрировал незначительную тенденцию к уменьшению. Аналогичная картина наблюдалась в группах 2–5. Динамика содержания препарата в группе 6 (п/б, 17 мг/кг) отличалась от биораспределений, полученных для других режимов введения и доз препарата; максимум наблюдался в точке 2 ч.

Максимальный уровень содержания препарата в тканях головного мозга был зафиксирован

Группы животных в эксперименте
Subdivision of experimental animals into groups

Номер группы	Доза, мг/кг	Путь введения
1	1,7	В/м
2	17	В/м
3	1,7	В/в
4	17	В/в
5	1,7	П/б
6	17	П/б

Примечание. В/м — внутримышечно, в/в — внутривенно, п/б — парабубарно.

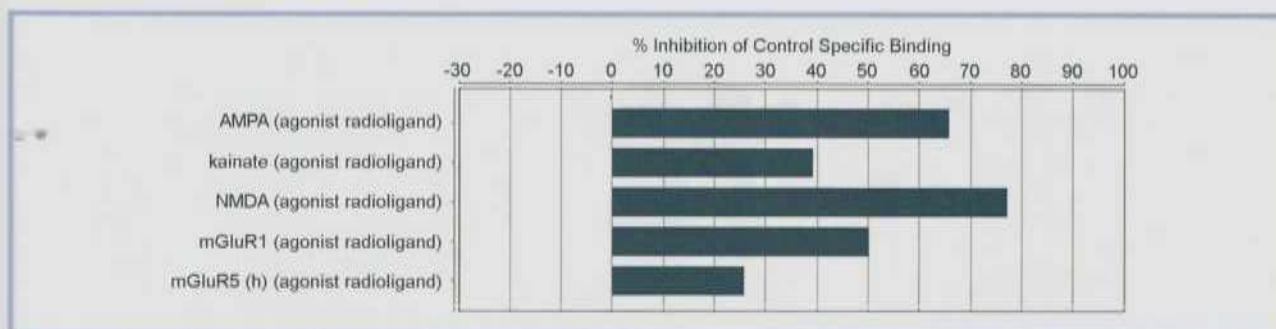


Рис. 1. Основные результаты изучения радиолигандного связывания.

Fig. 1. Main results of studying the radioligand binding.

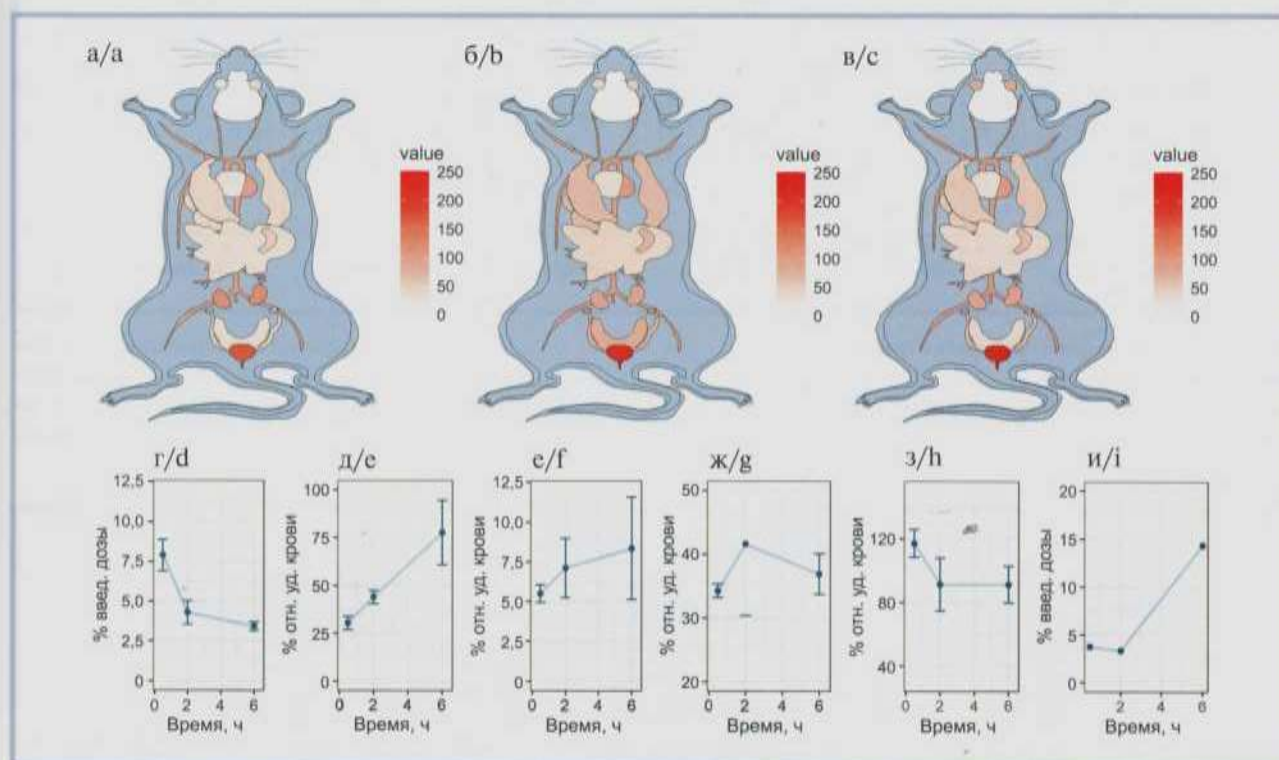


Рис. 2. Биораспределение препарата в группе 1.

Здесь и на рис. 3—7: а — подгруппа 30 мин; б — подгруппа 2 ч; в — подгруппа 6 ч; г—з — динамика содержания препарата соответственно в крови (г), глазном яблоке (д), головном мозге (е), печени (ж), почках (з); и — динамика выделения препарата (в подстилке).

Fig. 2. Biodistribution of the drug in group 1.

Here and in Figures 3—7: а — 30-minute subgroup; б — 2-hour subgroup; в — 6-hour subgroup; д—и — drug content changes with time respectively in the blood (д), eyeball (е), brain (ф), liver (г), kidneys (з); и — drug excretion dynamics (in the bedding).

в группе 3 (в/в, 1,7 мг/кг) в точке 0,5 ч (см. рис. 4, е). Также на достаточно высоком уровне (больше 0,4% от введенной дозы) в точке 0,5 ч находились показатели в группах 1, 2 и 6.

В тканях печени при исследованных режимах и дозах введения препарата, как правило, не наблюдается выраженной динамики его накопления, значимые различия отсутствуют.

Динамика накопления препарата в почках была наиболее выражена при высоких дозах введения препарата в группах 2, 4 и 6. На основании данных динамики содержания препарата в почках, мочевом пу-

зыре и в материале подстилки можно сделать вывод о преимущественном пути выведения препарата через мочевыделительную систему.

Наиболее выраженное накопление препарата в глазном яблоке наблюдали при в/м введении дозы 1,7 мг/кг (группа 1). Накопление также можно отметить для групп 4 и 6 в точке 6 ч. Для группы 1 и менее выражено для групп 4 и 6 можно отметить увеличение накопленной дозы относительно удельной дозы препарата в крови на фоне постоянства количества препарата относительно введенной дозы, это указывает на то, что препарат накапливается

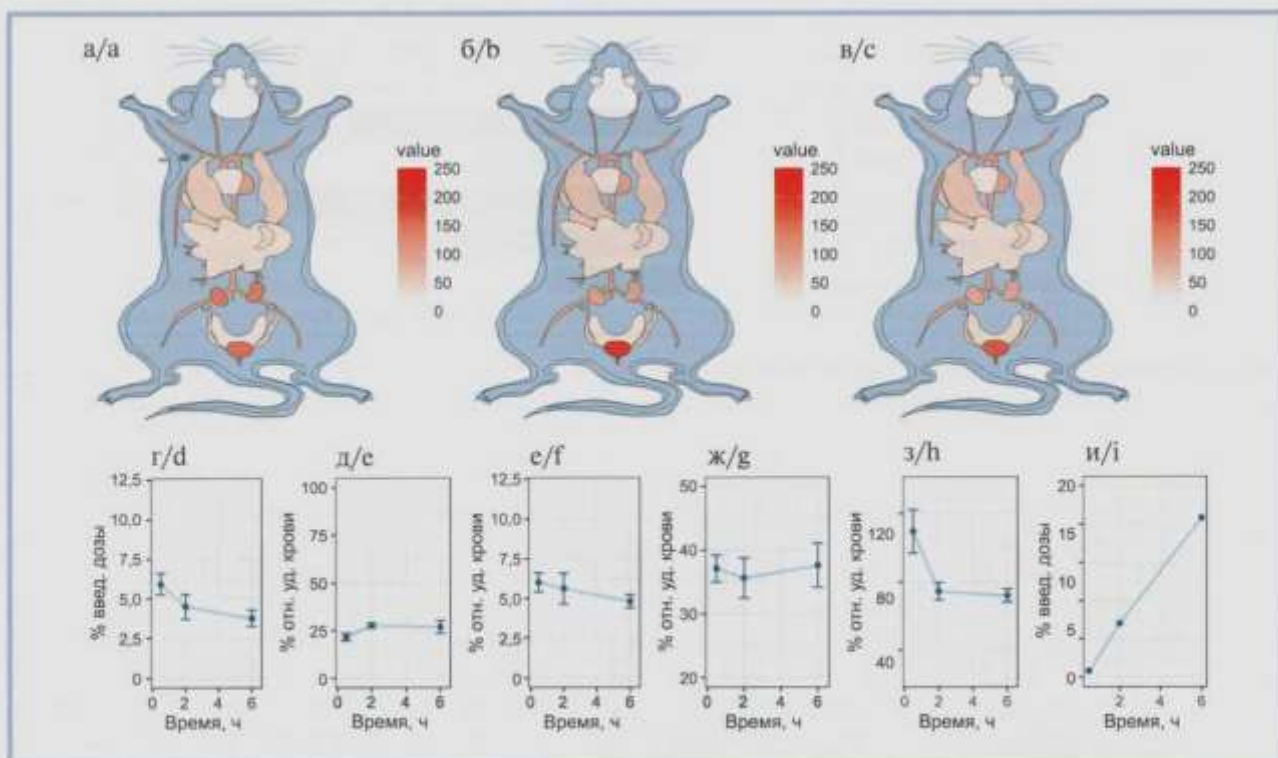


Рис. 3. Биораспределение препарата в группе 2.

Обозначения те же, что на рис. 2.

Fig. 3. Biodistribution of the drug in group 2.

For legend designations, see Fig. 2.

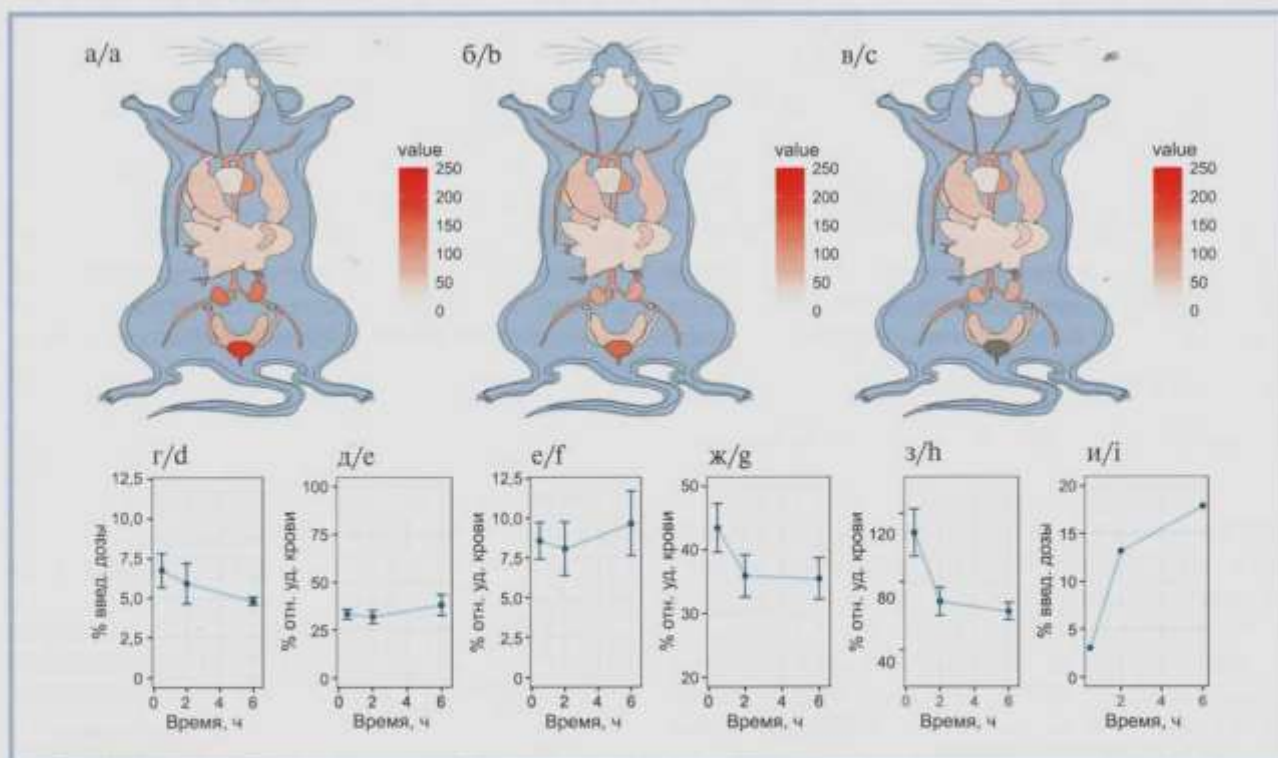


Рис. 4. Биораспределение препарата в группе 3.

Обозначения те же, что на рис. 2.

Fig. 4. Biodistribution of the drug in group 3.

For legend designations, see Fig. 2.

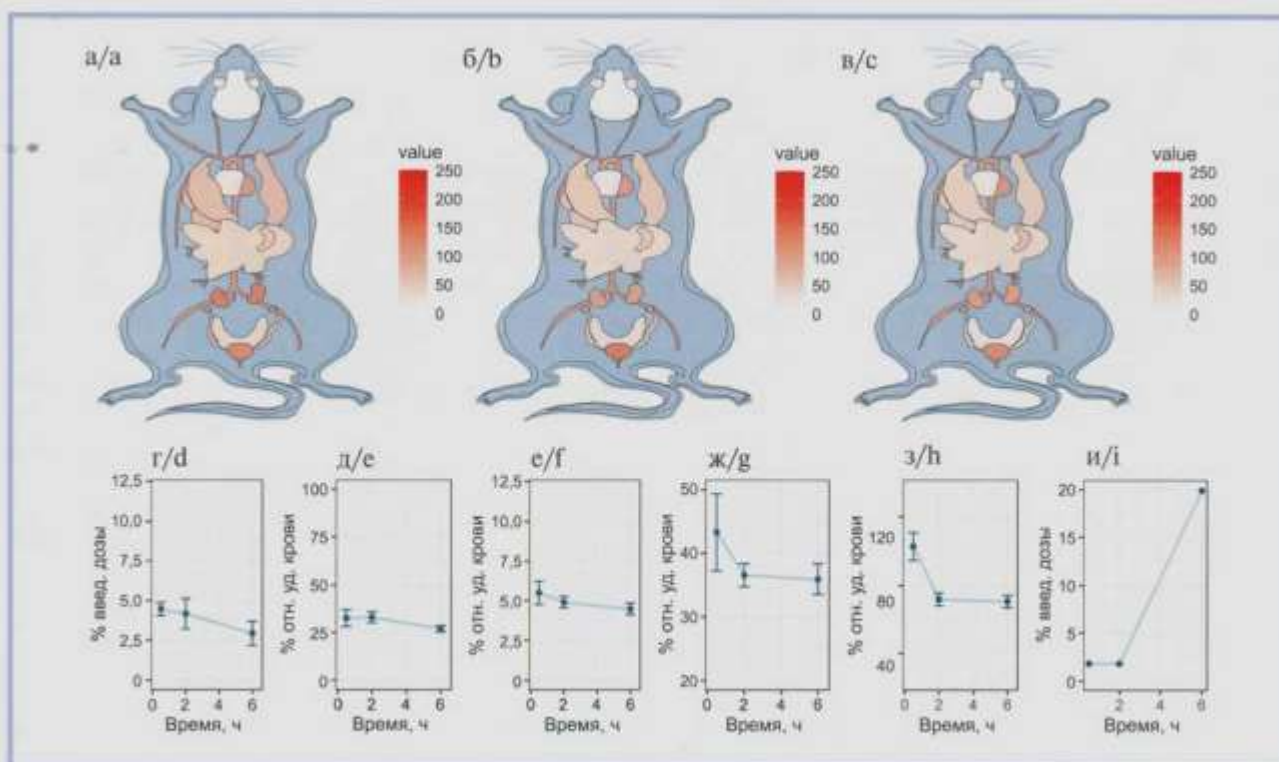


Рис. 5. Биораспределение препарата в группе 4.

Обозначения те же, что на рис. 2.

Fig. 5. Biodistribution of the drug in group 4.

For legend designations, see fig. 2.

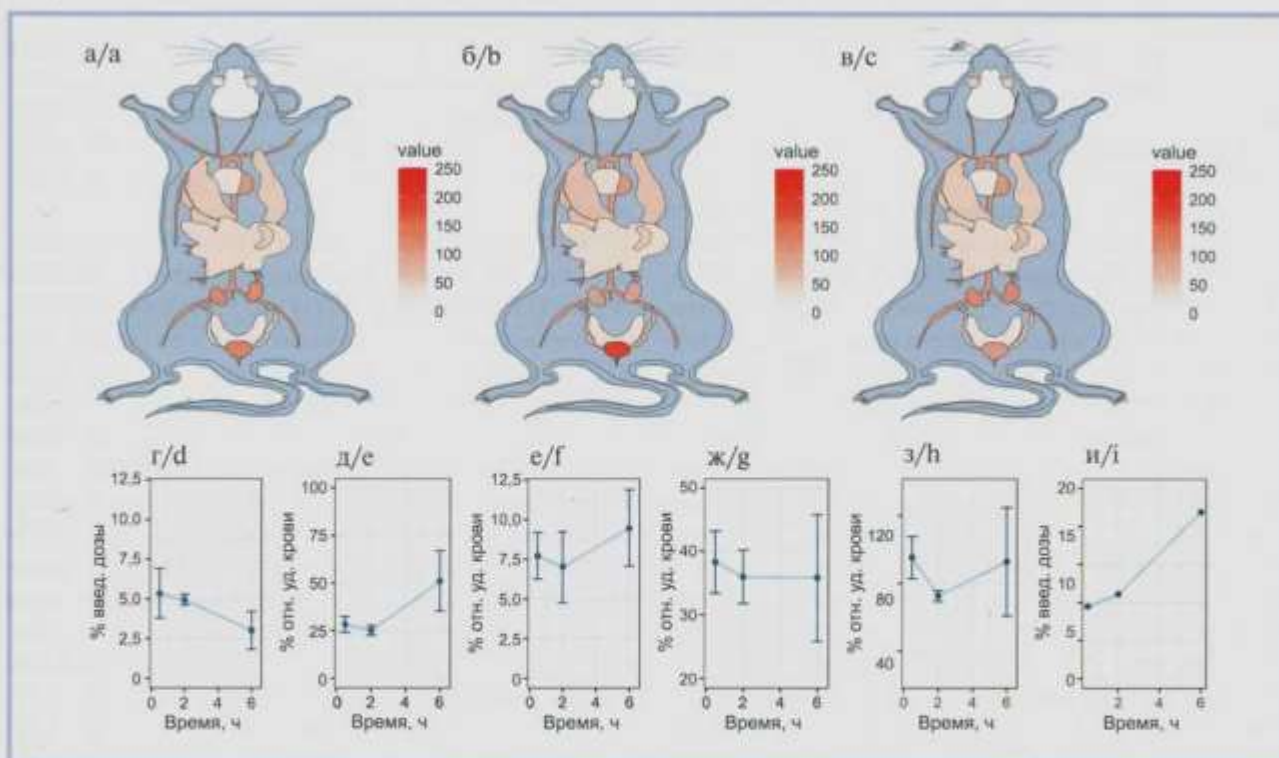


Рис. 6. Биораспределение препарата в группе 5.

Обозначения те же, что на рис. 2.

Fig. 6. Biodistribution of the drug in group 5.

For legend designations, see fig. 2.

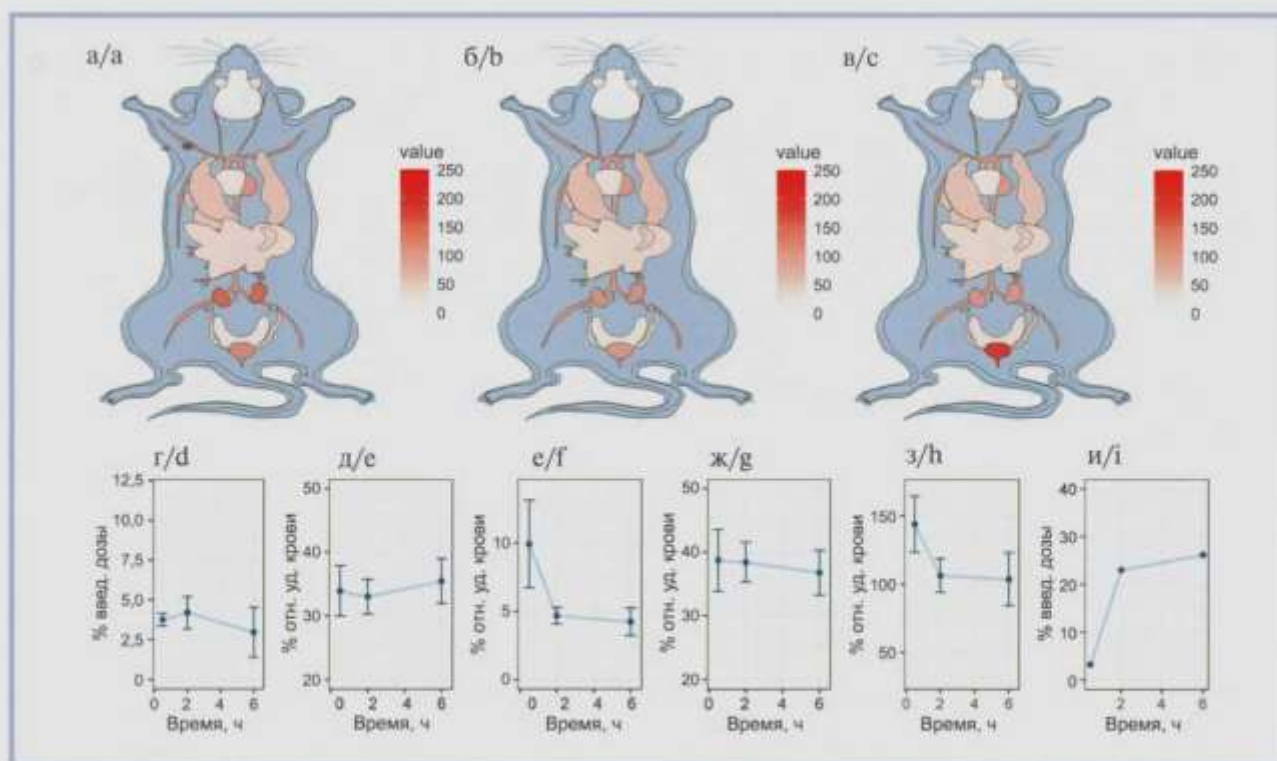


Рис. 7. Биораспределение препарата в группе 6.

Обозначения те же, что на рис. 2.

Fig. 7. Biodistribution of the drug in group 6.

For legend designations, see fig. 2.

в органе и выводится из него менее интенсивно, чем из кровотока.

Обсуждение

По результатам исследования *in vitro* был выявлен значимый эффект взаимодействия полипептидного препарата с рецепторами AMPA, NMDA и mGluR1. Это в совокупности позволяет предположить, что нейропротекторный эффект препарата при глаукоме и ретинопатии, как и при других заболеваниях сетчатки, сопровождающихся избирательной потерей ганглионарных клеток на фоне высвобождения глутамата, связан с взаимодействием с данными рецепторами. Полученные результаты соответствуют данным литературы [12]. Высвобождение глутамата играет роль в механизме гибели ганглионарных клеток. Ингибирование или блокирование активности глутамата, в частности NMDA-рецепторов, может обеспечивать нейропротекцию. Влияние на AMPA-рецепторы, экспрессируемые под влиянием фактора некроза опухоли α , также способствует уменьшению гибели нейронов [13].

На основании результатов *in vivo* изучения биораспределения можно сделать вывод о специфическом накоплении препарата в тканях головного мозга. На фоне уменьшения концентрации препара-

рата в крови его содержание в тканях головного мозга показывает менее выраженную динамику снижения концентрации; это указывает на то, что препарат не только доставлен в орган, но и имеет тенденцию к накоплению и более длительному времени выведения.

Сравнительный анализ накопления препарата при различных режимах введения в больших (17 мг/кг) и малых (1,7 мг/кг) дозах указывает на то, что механизмы, обеспечивающие попадание препарата из кровеносного русла в ткани головного мозга, оказывают лимитирующий эффект, ограничивая попадание меченого препарата в орган даже на фоне высокого содержания препарата в крови. Наличие указанных ограничений объясняет относительно высокую биодоступность препарата в отношении тканей головного мозга при малых дозах введения препарата (относительно удельной дозы в крови). Важно отметить, что, несмотря на лучшее накопление препарата в органе в сравнении с содержанием препарата в крови при дозе введения 1,7 мг/кг, абсолютное количество доставленного препарата в ткани мозга выше при его введении в дозе 17 мг/кг.

Лучшее накопление препарата в глазном яблоке наблюдали в группах 1 и 6 (для группы 6 — выражено в точке б ч). Так же, как и для тканей голов-

ного мозга, важно отметить, что лучшая биодоступность имеет относительный характер и зависит от концентрации препарата в крови животных.

Заключение

Нейропротекторный эффект препарата положительно развивается за счет взаимодействия с рецепторами AMPA, NMDA и mGluR1. Динамика содержания исследуемого препарата в крови животных зависит от режима введения и количества введенного препарата. Исследуемый препарат в точке 0,5 ч для в/в и в/м введения в дозе 1,7 мг/кг обладает достаточно высокой биодоступностью к тканям го-

ловного мозга и глаза. На основании полученных данных можно предположить, что путь выведения исследуемых препаратов через почки является основным.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.В., А.Д.
Сбор и обработка материала: Н.В., Л.Г., В.Б.
Статистическая обработка данных: Н.В., А.Т.
Написание текста: Н.В., А.К.
Редактирование: А.Д., А.Т.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Линькова Н.С., Проняева В.Е., Дудков А.В., Трофимова С.В. Молекулярные механизмы ретинопротекторного действия коротких пептидов. *Российский семейный врач*. 2013;17(3):22-24. Linkova NS, Proryaeva VE, Dudkov AV, Trofimova SV. Molecular mechanism of short peptides retonoprotective activity. *Rossiyskiy semeynyy vrach*. 2013;17(3):22-24. (In Russ.).
2. Khavinson V, Razumovsky M, Trofimova S, Grigorian R, Razumovskaya A. Pineal-regulating tetrapeptide epitalon improves eye retina condition in retinitis pigmentosa. *Neuro Endocrinol Lett*. 2002;23(4):365-368.
3. Khavinson V, Trofimova S, Trofimov A, Solomin I. Molecular-Physiological Aspects of Regulatory Effect of Peptide Retinoprotectors. *Stem Cell Reviews and Reports*. 2019;15(3):439-442. <https://doi.org/10.1007/s12015-019-09882-7>
4. Громова О.А., Торшин И.Ю., Стаховская Л.В., Майорова Л.А., Остренко К.С. О сравнительных экспериментальных исследованиях нейротрофических препаратов на основе гидролизатов головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(10):134-140. Gromova OA, Torshin IYu, Stakhovskaya LV, Maiorova LA, Ostrenko KS. Comparative studies of neurotrophic drugs based on brain hydrolysates. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(10):134-140 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro2019119101134>
5. Руденко А.О., Елтышева Т.Э., Дьяконов М.М. Влияние аминокислотного спектра пептидных органолепепаратов на эффективность фармакотерапии. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017;(1):129-136. Rudenko AO, Eltyshcheva TE, Dyakonov MM. Influence of amino-acid spectrum of peptide organic drugs on drug therapy effectiveness. *Vestnik Rossiyskoy voyenno-meditsinskoy akademii*. 2017;(1):129-136. (In Russ.).
6. Murphy DE, Hutchison AJ, Hurt SD, Williams M, Sills MA. Characterization of the binding of [3H]-CGS 19755: a novel N-methyl-D-aspartate antagonist with nanomolar affinity in rat brain. *Brit J Pharmacol*. 1988;95(3):932-938.
7. Sills MA, Fagg G, Pozza M, Angst C, Brundish DE, Hurt SD, Williams M. [3H]CGP 39653: a new N-methyl-D-aspartate antagonist radioligand with low nanomolar affinity in rat brain. *Eur J Pharmacol*. 1991;192(1):19-24.
8. Monaghan DT, Cotman CW. The distribution of [3H]kainic acid binding sites in rat CNS as determined by autoradiography. *Brain Res*. 1982;252(1):91-100.
9. Mutel V, Ellis GJ, Adam G, Chaboz S, Nilly A, Messer J, Richards JG. Characterization of [3H]Quisqualate Binding to Recombinant Rat Metabotropic Glutamate 1a and 5a Receptors and to Rat and Human Brain Sections. *J Neurochem*. 2008;75(6):2590-2601. <https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2000.0752590.x>
10. Meunier JC. A low cost gamma-vial for counting 125I with a liquid scintillation counter. *Clin Chim Acta*. 1976;66(1):141-144.
11. Greenwood F, Hunter W, Glover J. The preparation of 131I-labelled human growth hormone of high specific radioactivity. *Biochem J*. 1963;89(1):114-123.
12. Cheung W, Guo L, Cordeiro MF. Neuroprotection in glaucoma: drug-based approaches. *Optom Vis Sci*. 2008;85(6):406-416.
13. Vargas JLC, Osswald IK, Unsain N, Aurousseau MR, Barker PA, Bowie D, Di Polo A. Soluble Tumor Necrosis Factor Alpha Promotes Retinal Ganglion Cell Death in Glaucoma via Calcium-Permeable AMPA Receptor Activation. *J Neurosci*. 2015;35:12088-12102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1273-15.2015>

Поступила 09.07.2021
Received 09.07.2021
Принята к печати 15.09.2021
Accepted 15.09.2021

Ишемические изменения глаза при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией (клиническое наблюдение)

© В.М. ШЕЛУДЧЕНКО¹, Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ^{2,3}, Т.В. СМЕРНОВА¹, Е.И. КРАСНОЛУЦКАЯ¹,
М.В. БУДЗИНСКАЯ¹, С.И. ХАРЛАП¹, М.Х. ДУРЖИНСКАЯ¹, Т.В. БОНДАРЕНКО³

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

²ГБУЗ Москвы «Городская клиническая больница №20 им. А.К. Ерамишанцева», Москва, Россия;

³ФГАУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлено клиническое наблюдение поражения органа зрения как экстраренального проявления тромботической микроангиопатии (ТМА) при злокачественной артериальной гипертензии (ЗАГ), в котором с применением современных методов исследования проанализированы структурные и функциональные изменения глаза. Наличие ренальной ТМА было верифицировано при нефробиопсии. С помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) были определены структурные изменения внутренних и наружных слоев сетчатки в виде их дезорганизации, участков утолщения слоя нервных волокон, интратретинальных включений и кист, альтерации эллипсоидной зоны и ретинального пигментного эпителия. В результате ОКТ с функцией ангиографии обнаружены участки обеднения глубокого и поверхностного сосудистых сплетений сетчатки, соответствующие очагам дезорганизации внутренних слоев сетчатки по данным ОКТ. По данным цветового доплеровского сканирования на обоих глазах выявлено отсутствие диастолического компонента доплеровского спектра с повышением индекса периферического сопротивления (resistance index, RI) до 1,0 в центральной артерии сетчатки и задних коротких цилиарных артериях. Функциональные изменения по данным мультифокальной электроретинографии и микропериметрии соответствовали структурным изменениям. Учитывая сходство микроциркуляции почек и глаза, вероятным патогенетическим механизмом, лежащим в основе обнаруженных структурных и функциональных изменений органа зрения ишемического характера при ЗАГ, является хроническая ТМА. Междисциплинарный подход к изучению ТМА, в том числе ассоциированной с ЗАГ, с применением высокотехнологичных методов исследования может быть полезен для своевременной диагностики и лечения данной патологии.

Ключевые слова: гипертоническая ретинопатия, злокачественная артериальная гипертензия, тромботическая микроангиопатия, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии, аутофлуоресценция глазного дна, мультифокальная электроретинография, цветовое доплеровское сканирование глаза.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

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

Будзинская М.В. — <https://orcid.org/0000-0002-4571-0431>

Харлап С.И. — <https://orcid.org/0000-0003-4859-0700>

Дуржинская М.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-3806-3985>

Бондаренко Т.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0701-1805>

Автор, ответственный за переписку: Краснолуцкая Е.И. — e-mail: liza.krasnolutskaia@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Смирнова Т.В., Краснолуцкая Е.И., Будзинская М.В., Харлап С.И., Дуржинская М.Х., Бондаренко Т.В. Ишемические изменения глаза при тромботической микроангиопатии, ассоциированной со злокачественной артериальной гипертензией (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):102–112.
<https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051102>

Ocular ischemic changes in thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension (case study)

© V.M. SHELUDCHENKO¹, N.L. KOZLOVSKAYA^{2,3}, T.V. SMIRNOVA¹, E.I. KRASNOLUTSKAYA¹, M.V. BUDZINSKAYA¹,
S.I. KHARLAP¹, M.H. DURZHINSKAYA¹, T.V. BONDARENKO³

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital No. 20 named after A.K. Eramishantsev, Moscow, Russia;

³Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article presents a clinical observation of visual organ damage as an extrarenal manifestation of thrombotic microangiopathy in malignant arterial hypertension with an analysis of structural and functional changes in the eye by modern examination methods. The presence of renal thrombotic microangiopathy was verified by kidney biopsy. Optical coherence tomography was used to determine structural changes in the inner and outer layers of the retina in the form of their disorganization, areas of thickening of the nerve fiber layer, intraretinal inclusions and cysts, alterations of the ellipsoid zone and retinal pigment epithelium. Optical coherence tomography angiography revealed areas of vascular pattern attenuation in the deep and superficial retinal plexuses corresponding to OCT-detected foci of disorganization of the inner retinal layers. Color Doppler imaging showed absence of the diastolic component of the Doppler spectrum with an increase in the peripheral resistance index RI up to 1.0 in the central retinal artery and posterior short ciliary arteries in both eyes. Functional changes observed with multifocal electroretinography and microperimetry corresponded to the structural changes. Taking into account the similarity of microcirculation in the kidneys and the eyes, the probable pathogenetic mechanism underlying the detected structural and functional symptoms of ischemic damage to the visual organ in malignant arterial hypertension is chronic thrombotic microangiopathy. An interdisciplinary approach to studying thrombotic microangiopathy, including those associated with malignant arterial hypertension, using high-tech examination methods can be useful for timely diagnosis and treatment of this pathology.

Keywords: hypertensive retinopathy, malignant arterial hypertension, thrombotic microangiopathy, optical coherence tomography-angiography, fundus autofluorescence, multifocal electroretinography, color Doppler mapping of the eye.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

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

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

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

Budzinskaya M.V. — <https://orcid.org/0000-0002-4571-0431>

Kharlap S.I. — <https://orcid.org/0000-0003-4859-0700>

Durzhinskaya M.H. — <https://orcid.org/0000-0002-3806-3985>

Bondarenko T.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0701-1805>

Corresponding author: Krasnolutsкая E.I. — e-mail: liza.krasnolutsкая@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Sheludchenko VM, Kozlovskaya NL, Smirnova TV, Krasnolutsкая EI, Budzinskaya MV, Kharlap SI, Durzhinskaya MH, Bondarenko TV. Ocular ischemic changes in thrombotic microangiopathy associated with malignant arterial hypertension (case study). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii*. 2021;137(5):102–112. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051102>

Злокачественная артериальная гипертензия (ЗАГ) — клинический синдром, характеризующийся тяжелым стойким повышением диастолического артериального давления (АД ≥ 140 мм рт.ст.) с признаками ишемического повреждения органов-мишеней — почек, сердца, головного мозга, глаз [1]. В течение последних десятилетий развитие ЗАГ чаще всего связывают с наличием паренхиматозной почечной патологии, что особенно справедливо в отношении тяжелой артериальной гипертензии (АГ), возникающей у молодых пациентов (до 35 лет) [2].

Кроме того, у пациентов с ЗАГ нередко имеется поражение микроциркуляторного русла почек в виде так называемой тромботической микроангиопатии (ТМА) — редкого жизнеугрожающего состояния, характеризующегося множественными микрососудистыми тромбозами, которые могут приводить к развитию ишемического повреждения органа, способного прогрессировать до терминальной стадии почечной недостаточности [3].

Морфологически ТМА проявляется отеком и отслойкой эндотелиальных клеток, формированием тромбов в местах эндотелиального повреждения, что является причиной окклюзий сосудов и воспаления сосудистой стенки. К клиническим проявлениям ТМА относится микроангиопатическая гемо-

литическая анемия, тромбоцитопения потребления и ишемическое поражение органов, в первую очередь почек и центральной нервной системы, вследствие нарушения перфузии, вызванного распространенным микротромбообразованием [4].

Важно отметить, что клиничко-лабораторные признаки ТМА выявляют примерно у четверти пациентов, госпитализированных с диагнозом ЗАГ [3].

При ЗАГ склеротические процессы в различных органах, в том числе и в глазу, развиваются крайне быстро. У таких пациентов внезапная потеря зрения зачастую может быть первым и единственным проявлением ЗАГ [5].

Проведенные исследования подтверждают связь между прогрессированием патологии почек и изменениями на глазном дне при АГ почечного генеза, косвенно указывая на единый механизм поражения сосудов этих органов [6, 7], что может быть связано со сходным строением микроциркуляторного русла почки и глаза.

В зарубежной литературе представлены лишь единичные клинические наблюдения поражения органа зрения при ТМА, ассоциированной с ЗАГ [8, 9].

Характерными офтальмоскопическими проявлениями АГ являются: изменения ретинальных сосудов, проявляющиеся сужением артерий, расшире-

нием и извитостью вен, феноменом артериовенозных перекрестов, а также микроаневризмы, геморрагии, твердые экссудаты, мягкие «ватообразные» очаги, отек диска зрительного нерва (ДЗН) при тяжелой или злокачественной формах, что является признаком ишемии сетчатки с нарушением гематоретинального барьера [10]. Кроме того, для ЗАГ характерны выраженные ишемические изменения в хориокапиллярах, приводящие к острому очаговому поражению ретинального пигментного эпителия (РПЭ) в виде черных точек на глазном дне (пятна Эльшнига — участки инфаркта хориоидеи), а также серозной отслойке нейроэпителия [11].

Геморрагии возникают в результате диapedеза эритроцитов через измененную стенку сосудов, разрыва микроаневризм и мелких сосудов под влиянием повышенного давления или как следствие тромбообразования. «Ватообразный» очаг (серовато-белого цвета, рыхлый, проминирующий) представляет собой инфаркт небольшого участка нервных волокон, вызванный окклюзией микрососудов, которая приводит к нарушению аксоплазматического транспорта, набуханию нервных волокон с последующими фрагментированием и распадом [12].

Нарушение как внутренней, так и наружной части гематоретинального барьера способствует проникновению жидкости, богатой липидами и протеинами, в сетчатку, что вызывает образование экссудата. Экссудаты могут образовывать вокруг макулы так называемую фигуру звезды. Этот узор обусловлен радиально ориентированными аксонами нейронов сетчатки в наружном плексиформном слое парамаккулярной области. Видимая при офтальмоскопии «фигура звезды» раньше носила название «гиперальбуминурический ретинит», что отражало связь острой гипертензии с почечной патологией [12].

Совершенствование диагностических методов предоставляет новые возможности в оценке функциональных и структурных изменений сетчатки и микроциркуляторного русла глаза при ЗАГ. Острая фаза заболевания, как правило, характеризуется выраженными изменениями РПЭ вследствие ишемии хориоидеи, а также атрофией наружных слоев сетчатки по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) [13]. Неинвазивное исследование ретинальных сосудов стало возможным благодаря применению ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА), позволяющей изолированно изучать отдельные сосудистые сплетения сетчатки и оценивать степень ишемии [14, 15].

Возможен топографический анализ биопотенциала сетчатки с помощью метода мультифокальной электроретинографии (мфЭРГ). Снижение ретинальной биоэлектрической активности по данным мфЭРГ может быть ранним признаком развития патологических процессов в сетчатке вследствие ишемии еще до появления офтальмоскопических симп-

томов, а выраженность этих изменений отражает степень развития ретинопатии [16].

ТМА, ассоциированная с ЗАГ, при цветовом доплеровском сканировании (ЦДС) характеризуется ухудшением гемодинамики глаза в виде снижения систолической скорости кровотока в питающих его сосудах, особенно в центральной артерии сетчатки, с усилением венозного компонента доплеровского спектра [17].

Применение микропериметрии дает возможность определить дифференциальную световую чувствительность глаза в пределах границ центральной стимулируемой зоны, отражая функции нейросенсорного аппарата. Результатом является карта светочувствительности в ответ на предъявление стимула наименьшей интенсивности в каждой отдельно взятой точке сетчатки. При ишемии, ассоциированной с АГ, световая чувствительность снижается [18].

Представляем собственное клиническое наблюдение глазных проявлений ТМА, ассоциированной с ЗАГ.

Пациент *И.* 36 лет был госпитализирован в отделение кардиореанимации ГКБ им. А.К. Ерамишанцева Москвы в связи с нарастающей одышкой, признаками сердечной недостаточности, резким повышением АД до 280/160 мм рт.ст., нарушением функции почек. Проведенное обследование не выявило признаков острого коронарного синдрома. Однако обращала на себя внимание нарастающая азотемия, что послужило причиной перевода пациента в нефрологическое отделение для уточнения характера поражения почек.

Анамнез пациента оказался коротким: в течение последних 5 лет он отмечал периодические головные боли, а также снижение остроты зрения и появление темных пятен перед глазами. Несмотря на это АД больной не измерял, к врачам не обращался, анализы мочи и крови не сдавал. За несколько дней до госпитализации развилась и стала нарастать одышка, появились отеки на ногах, уменьшилось количество мочи, из-за чего пациент вызвал скорую помощь.

При обследовании выявлены признаки нарушения функции почек: повышение уровней креатинина (524 мкмоль/л) и мочевины (28 ммоль/л) в сыворотке крови, снижение скорости клубочковой фильтрации (11,2 мл/мин). В клиническом анализе крови — тромбоцитопения ($120 \cdot 10^9/\text{л}$), снижение концентрации гемоглобина до 89 г/л, что в сочетании с четырехкратным повышением уровня лактатдегидрогеназы до 1340 МЕ/л и обнаружением шизоцитов в мазке периферической крови позволило диагностировать микроангиопатическую гемолитическую анемию — характерное клиническое проявление ТМА. Длительная АГ привела к ряду осложнений с развитием кардиомегалии с гипертрофией миокарда левого желудочка по данным эхокардиографии.



Рис. 1. Фотография глазного дна правого (а) и левого (б) глаза пациента Н.

Синими стрелками указаны «ватобразные» очаги, черными стрелками — очаги твердой экссудации.

Fig. 1. Fundus photo of the right (a) and left (b) eyes of patient N.

Blue arrows indicate the "cotton-wool" foci, black arrows — foci of solid exudate.

Наличие ЗАГ в сочетании с почечной недостаточностью, признаками микроангиопатической гемолитической анемии и тромбоцитопенией потребовало проведения дифференциальной диагностики между ТМА и нефропатией иного генеза. Поэтому было принято решение о выполнении пункционной биопсии почки.

Гистологическое исследование биоптата почки выявило отек эндотелиальных клеток капилляров клубочков, пролиферацию клеток интимы и утолщение стенок экстрагломерулярных сосудов, тромбы в просвете мелких артерий, артериол и капилляров, что соответствовало классическим проявлениям ТМА. На основании клинической картины заболевания и данных морфологического исследования ткани почки установлен диагноз «тромботическая микроангиопатия, ассоциированная со злокачественной артериальной гипертензией», назначена антиромботическая и антигипертензивная терапия.

После стабилизации АД (на уровне 130/80 мм рт.ст.) и общего соматического состояния пациент был направлен на обследование в ФГБНУ «НИИ глазных болезней». Кроме стандартного офтальмологического осмотра (визометрия, тонометрия, биомикроскопия, офтальмоскопия), выполнено дополнительное обследование, включавшее ОКТ и ОКТА, исследование аутофлюоресценции глазного дна, мфЭРГ, микропериметрию и изучение гемодинамики сосудов ретробульбарного пространства методом ЦДС.

Максимально скорректированная острота зрения обоих глаз была 0,8. Показатели внутриглазного давления по данным пневмотонометрии — в пределах нормальных значений (правый глаз —

12 мм рт.ст., левый глаз — 14 мм рт.ст.). Со стороны переднего отрезка глазного яблока патологических изменений не выявлено, оптические среды прозрачны. Данные офтальмоскопии обоих глаз: ДЗН бледно-розовый, границы четкие, в зоне макулы очаги твердых экссудатов, формирующие неполную «фигуру звезды», выраженное сужение артерий сетчатки с утолщением и побледнением их стенок, расширение вен, симптом артериовенозного перекреста 3-й степени, мягкие «ватобразные» очаги, а также единичные точечные кровоизлияния по ходу верхней и нижней сосудистой аркады (рис. 1).

При проведении ОКТ (OCT Spectralis, Heidelberg Engineering, Германия) на обоих глазах обнаружены участки утолщения слоя нервных волокон сетчатки, соответствующие локализации «ватобразных» очагов, дезорганизация внутренних слоев сетчатки в макулярной области, гиперрефлективные интравитреальные включения преимущественно в наружных слоях сетчатки, соответствующие твердым экссудатам; кроме того, в правом глазу — протяженные участки атрофии эллипсоидной зоны, альтерации РПЭ и единичные интравитреальные кисты (рис. 2, 3). Отмечалось значительное уменьшение средней толщины хориоидеи правого (149,8 мкм) и левого глаза (161,3 мкм) при референсных значениях 320—340 мкм у эметропов [13].

По данным ОКТА отмечалась патологическая извитость сосудов на уровне как поверхностного, так и глубокого сосудистых сплетений сетчатки обоих глаз (рис. 4, 5), а также участки обеднения сосудистого рисунка в поверхностном и глубоком ретинальном сплетениях левого глаза (см. рис. 5), которые со-

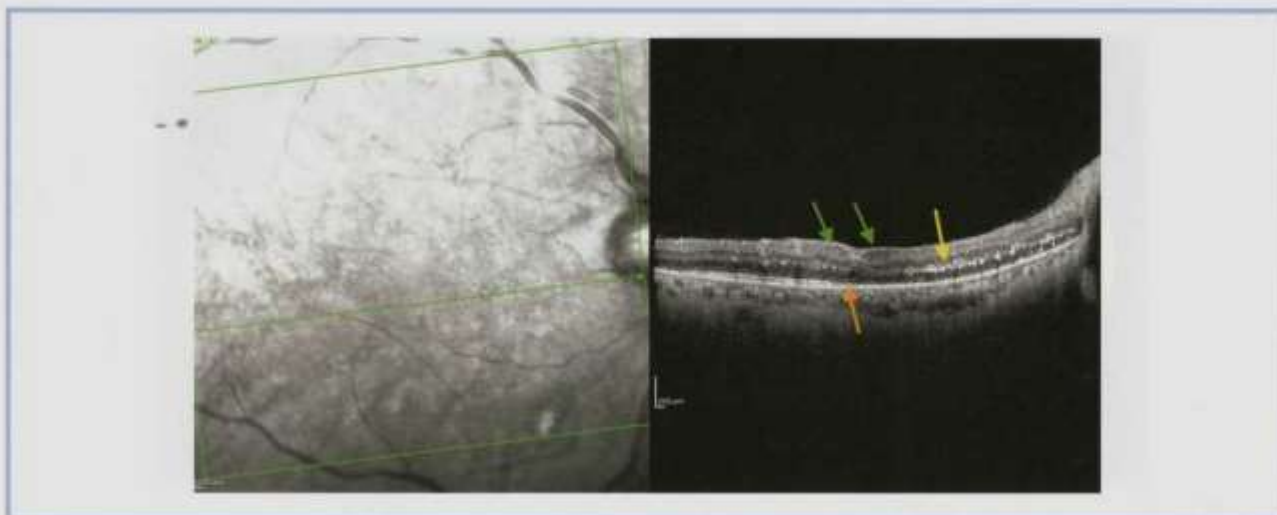


Рис. 2. ОКТ-картина правого глаза пациента Н.

Оранжевой стрелкой отмечено начало протяженного участка атрофии эллипсоидной зоны, желтой стрелкой — участок отложения твердых экссудатов, зелеными стрелками — небольшие интравитреальные кисты.

Fig. 2. OCT scan image of the right eye of patient N.

Orange arrow indicates the beginning of a long section of atrophy in the ellipsoid zone, yellow arrow — area of solid exudate accumulation, green arrows — small intraretinal cysts.

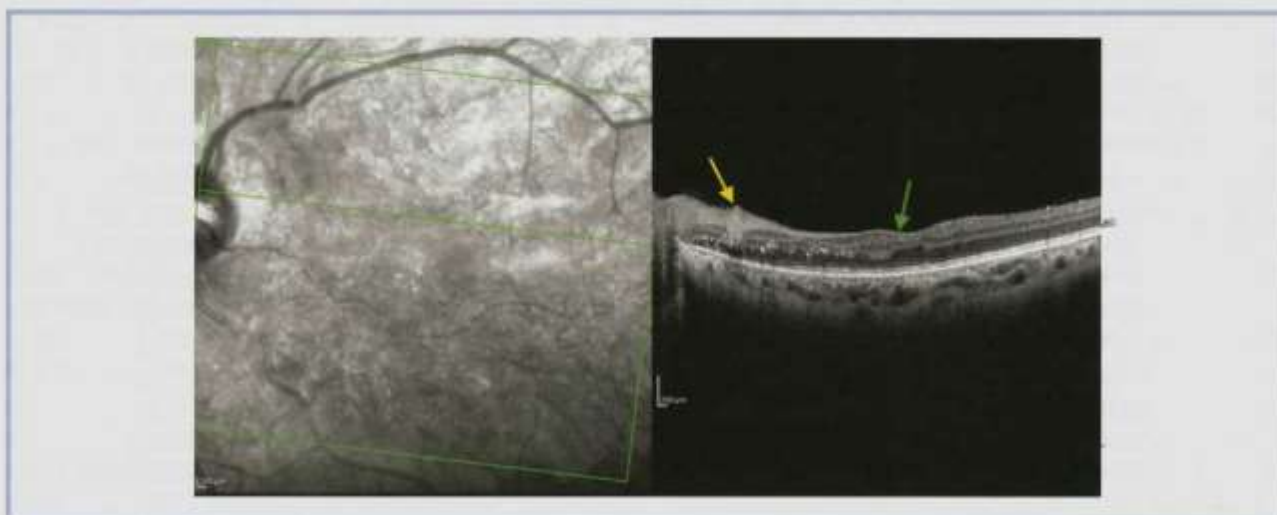


Рис. 3. ОКТ-картина левого глаза пациента Н.

Дезорганизация внутренних слоев сетчатки (зеленая стрелка), соответствующая участку обеднения кровотока по данным ОКТ-А (см. рис 5 — оранжевая стрелка). Локальные утолщения слоя нервных волокон сетчатки, соответствующее локализации «ватобразных» очагов (желтая стрелка).

Fig. 3. OCT scan image of the left eye of patient N.

Disorganization of the inner retinal layers (green arrow) corresponding to the area of attenuated blood flow observed with OCT-A (see fig. 5 — orange arrow). Local thickening of retinal nerve fiber layer corresponding to the "cotton-wool" foci (yellow arrow).

ответствовали очагам дезорганизации внутренних слоев сетчатки по данным ОКТ (см. рис. 3).

На фотографиях глазного дна в режиме аутофлюоресценции представлены участки гипоаутофлюоресценции в макуле, парамакулярно и вдоль височных сосудистых аркад обоих глаз, соответствующие локализации твердых экссудатов, а также «ватобразных» очагов и штрихообразных кровоизлияний, а также участки гипераутофлюоресценции, соответствующие локализации твердых друз (рис. 6).

По данным мфЭРГ выявлено нарушение биоэлектрического потенциала центральной зоны сетчатки обоих глаз в виде нарушения топографии и снижения плотности при анализе «по кольцам» — во всех кольцах мфЭРГ, при анализе «по квадрантам» — преимущественно в височных квадрантах мфЭРГ (рис. 7). При проведении микропериметрии центральной зоны сетчатки в пределах 30° (Macular Integrity Assessment, MAIA, США) выявлено резкое снижение светочувствительности в аналогичных ква-

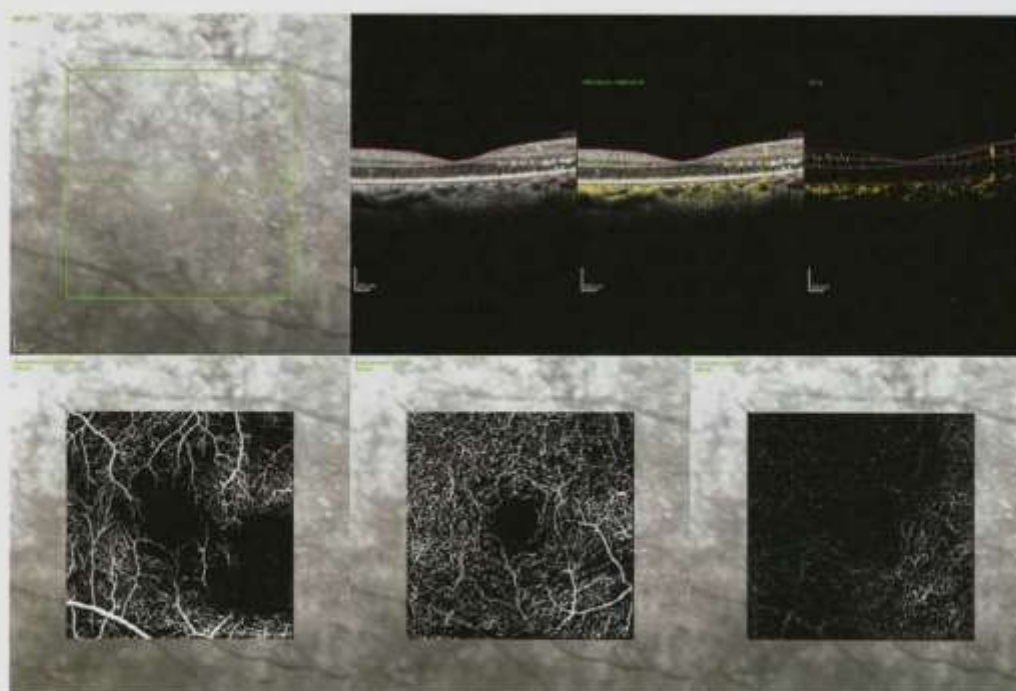


Рис. 4. Результаты ОКТА правого глаза пациента Н.

Участки обеднения глубокого и поверхностного сосудистых сплетений сетчатки.

Fig. 4. Results of OCT-A of the right eye of patient N.

Areas of attenuation of the deep and superficial vascular plexuses of the retina.

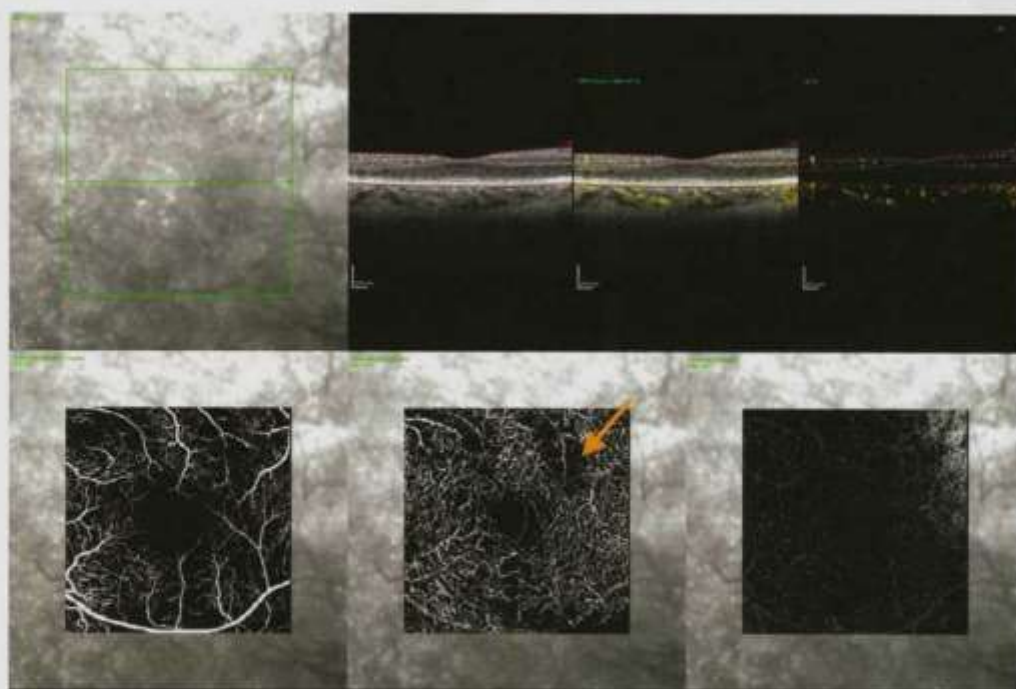


Рис. 5. Результаты ОКТА левого глаза пациента Н.

Обеднение поверхностного сосудистого сплетения, а также участки обеднения глубокого сосудистого сплетения (оранжевая стрелка).

Fig. 5. Results of OCT-A of the left eye of patient N.

Attenuation of the superficial vascular plexus, and areas of attenuation of the deep vascular plexus (orange arrow).

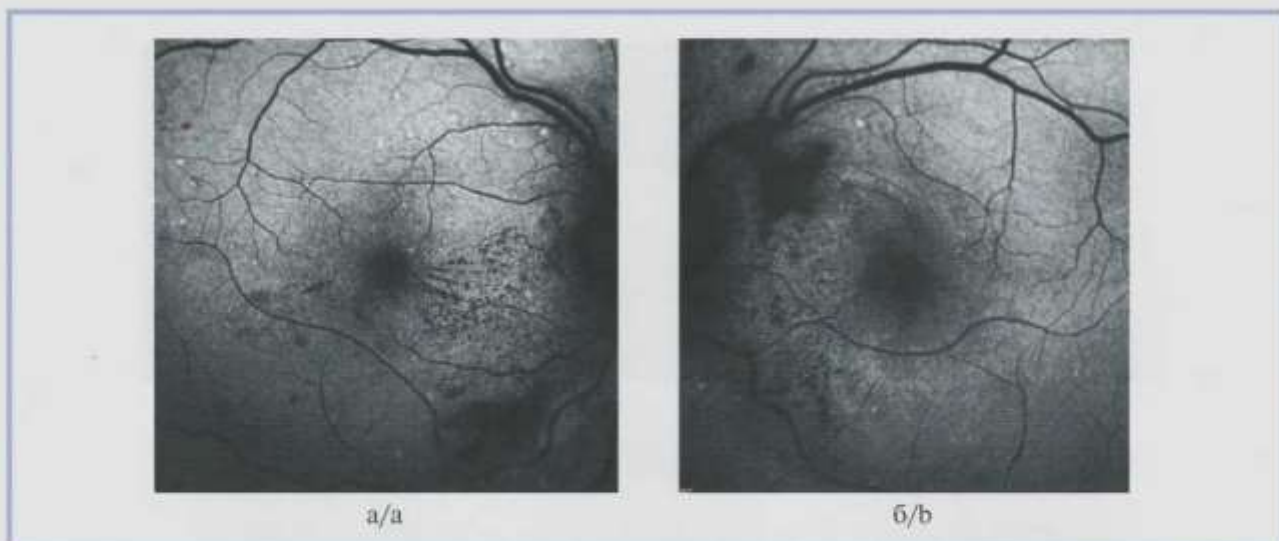


Рис. 6. Фотографии глазного дна правого (а) и левого (б) глаза пациента Н. в режиме аутофлюоресценции.

Участки гипоаутофлюоресценции, соответствующие локализации твердых экссудатов, «ватнообразных» очагов и штрихообразных кровоизлияний. Участки гипераутофлюоресценции, соответствующие локализации твердых друз.

Fig. 6. Fundus photos of the right (a) and left (b) eyes of patient N. in autofluorescence mode.

Areas of hypoautofluorescence corresponding to localization of solid exudate, «cotton-wool» foci and thumbprint hemorrhages. Areas of hyperautofluorescence corresponding to localization of solid drusen.

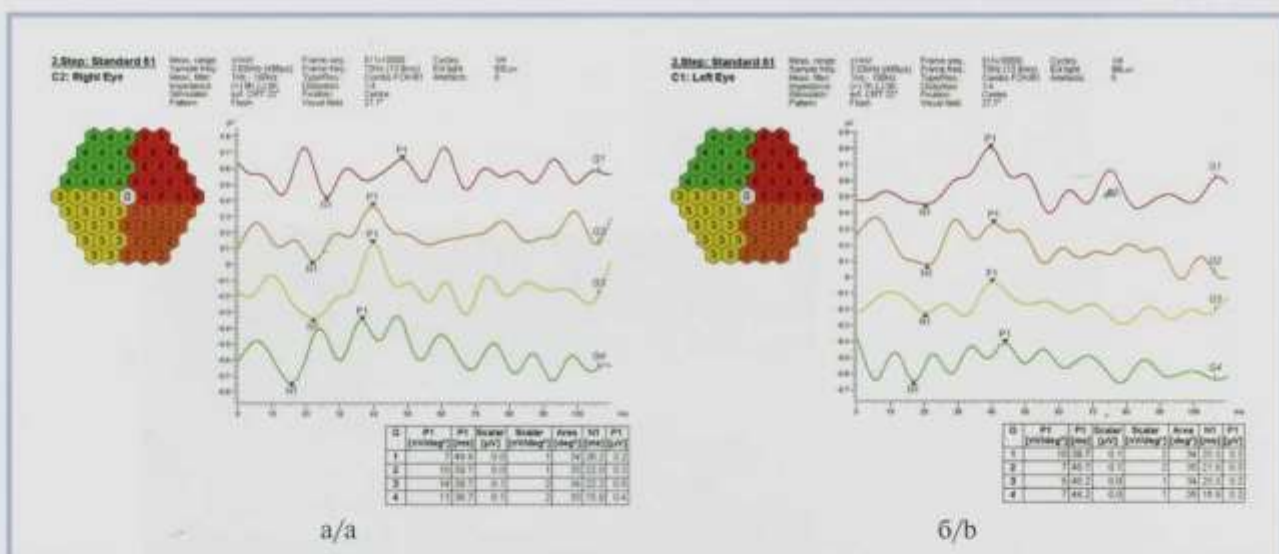


Рис. 7. Результаты мфЭРГ правого (а) и левого (б) глаза пациента Н.

Анализ «по квадрантам». Нарушение электрогенеза сетчатки преимущественно в височных квадрантах.

Fig. 7. Results of mfERG of the right (a) and left (b) eyes of patient N.

Quadrant analysis. Disrupted electrogenesis of the retina mainly in the temporal quadrants.

дрантах, соответствующих патологическим изменениям мфЭРГ.

Для оценки состояния кровотока в сосудах глаза и орбиты применили ЦДС на многофункциональном ультразвуковом диагностическом приборе Voluson 730 Pro с использованием линейного датчика с частотой от 10 до 16 МГц. Визуализировали кровотоки в глазной артерии, центральной артерии сетчатки (ЦАС), центральной вене сетчатки, меди-

альных и латеральных задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) и регистрировали доплеровский спектр кровотока.

По данным ЦДС на обоих глазах отмечались признаки деформации спектра доплеровского сдвига частот потоков крови по ЦАС (рис. 8) и ЗКЦА в диастолическую фазу сердечного цикла в виде значительного устойчивого снижения спектра кровотока вплоть до изолинии, повышение ин-

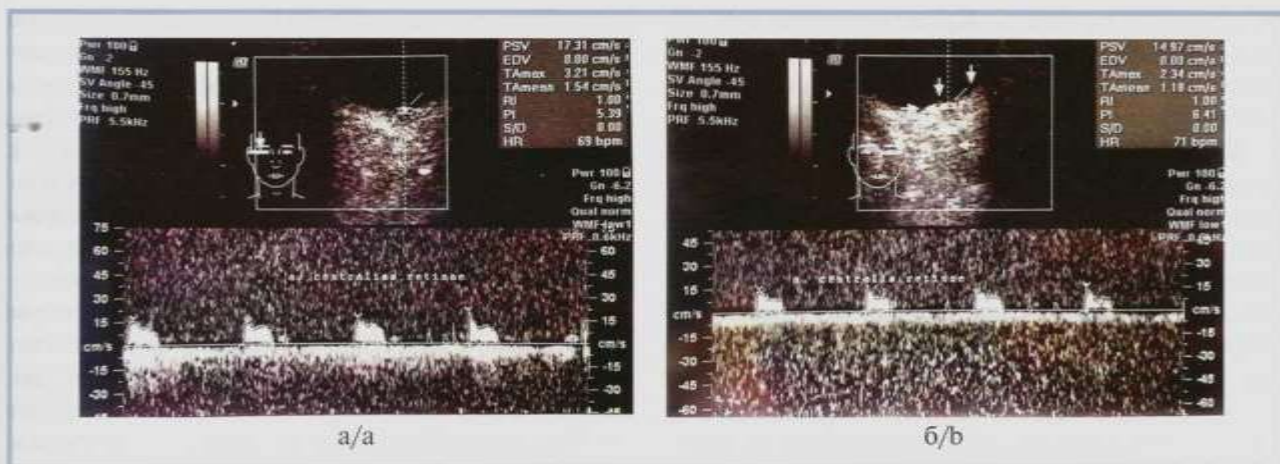


Рис. 8. Спектр доплеровского сдвига частот потока крови в ЦАС правого (а) и левого (б) глаза пациента Н.

Выраженная деформация и снижение (до изолинии) диастолического компонента спектра потока крови, увеличение RI.

Fig. 8. Spectrum of Doppler frequency shift of CRA blood flow in the right (a) and left (b) eyes of patient N.

Pronounced deformation and descend (down to isoline) of the diastolic component of blood flow spectrum, increased RI.

декса периферического сопротивления (resistance index, RI) до 1,0.

Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение представляет собой первое в отечественной литературе описание поражения органа зрения как экстраренального проявления ТМА при ЗАГ, в котором с применением современных методов исследования проанализированы функциональные и структурные изменения глаза.

В клинической практике ТМА диагностируют у 27–44% пациентов с ЗАГ, госпитализируемых в отделения интенсивной терапии [3]. В то же время у любого пациента с первичной ТМА может развиваться тяжелая гипертензия, поэтому дифференциальная диагностика ТМА, ассоциированной с ЗАГ, особенно в острый период, является серьезной проблемой. Ситуация осложняется тем, что у части больных ЗАГ отсутствуют микроангиопатический гемолиз и тромбоцитопения, хотя при биопсии почки выявляются морфологические признаки ТМА [4]. Разделение глазных симптомов, ассоциированных либо с ЗАГ, либо с ТМА, также представляет значительные сложности.

В нашем клиническом наблюдении с помощью современных офтальмологических методов исследования мы выявили выраженные билатеральные ишемические изменения оболочек глазного яблока у пациента с ТМА при ЗАГ. При офтальмоскопии обнаружены билатеральные изменения сетчатки в виде интратретиальных кровоизлияний, «ватообразных» очагов, которые являются маркерами нарушения ретиальной микроциркуляции [11]. По данным ОКТ были выявлены соответствующие офтальмо-

скопическим изменениям участки дезорганизации внутренних слоев и утолщения слоя нервных волокон сетчатки. Предположение о вероятной сосудистой природе офтальмоскопических и ретиноматографических изменений подтвердили данные ЦДС и ОКТА. В результате этих исследований обнаружено генерализованное поражение микроциркуляции сетчатки ишемического характера — от ЦАС до глубокого ретиального сплетения. Участки обеднения сосудистого рисунка глубокого сплетения сетчатки левого глаза по данным ОКТА соответствовали зонам дезорганизации внутренних ретиальных слоев (disorganization of retinal inner layers, DRIL) [19, 20], отражающим степень повреждения капиллярного русла сетчатки. Результаты представленного наблюдения согласуются с данными предыдущих исследований, в которых авторы сообщают о прямой зависимости появления дезорганизации внутренних слоев сетчатки с нарушением перфузии тканей [19].

Ретиноматографические изменения в виде гиперрефлективных включений в наружных слоях сетчатки, соответствующих очагам твердой экссудации при офтальмоскопии, а также кистозных изменений в макулярной зоне, дефектов РПЭ и протяженных участков атрофии эллипсоидной зоны, так же как и значительное уменьшение толщины хориоидеи, вероятно, являются результатом нарушения микроциркуляции хориоидальной оболочки глазного яблока [13]. Кроме того, при аутофлюоресценции вдоль сосудистых аркад определялись множественные твердые друзы, являющиеся результатом дисфункции РПЭ. Наше предположение о вероятной сосудистой природе обнаруженных патологических проявлений подтвердили данные ЦДС, показавшего выраженные изменения ишемического характера в ЗКЦА, которые, как известно, образуют

задний полюс хориоидеи. Кроме того, данные ЦДС, как мы полагаем, свидетельствуют также об ишемии зрительного нерва, поскольку ЗКЦА являются главным источником его кровоснабжения.

В исследовании А. Dhami и соавт. [21] при ЗАГ отмечают появление субретинальной жидкости, которое достоверно связано с увеличением толщины хориоидеи вследствие расширения ее сосудов и повышенной их проницаемостью в результате ишемии. При контроле уровня АД происходят уменьшение толщины сосудистой оболочки глаза до нормальных значений, а также резорбция субретинальной жидкости. В нашем клиническом наблюдении пациент до госпитализации длительно отмечал головные боли и расстройства зрения, что, вероятно, было связано с многолетним повышением АД. Обнаруженное при ОКТ значительное уменьшение толщины хориоидеи по сравнению с референсными значениями, вероятно, могло быть связано с хронической персистирующей ишемией и возможными склеротическими изменениями в сосудистой оболочке.

В своем исследовании мы впервые применили метод аутофлюоресценции при изучении глазных проявлений ТМА, ассоциированной с ЗАГ. Данный метод позволяет оценить структурные изменения сетчатки, не регистрируемые при стандартной офтальмоскопии (в частности, изменение слоя РПЭ). В нашем клиническом наблюдении по результатам аутофлюоресценции были обнаружены множественные твердые друзы, не определяемые при офтальмоскопии. Мы полагаем, что данный метод исследования расширяет возможности диагностики изменений глазного дна, в том числе при сосудистых заболеваниях.

Выраженные функциональные изменения в виде зон снижения световой чувствительности по данным микропериметрии и нарушения электрогенеза сетчатки по данным мфЭРГ соответствовали структурным патологическим очагам, найденным при офтальмоскопии, аутофлюоресценции и ОКТ. Наше исследование подтверждает наибольшую информативность при сосудистой патологии сетчатки по квадратного анализа мфЭРГ, который позволяет выявить функциональные изменения соответственно зонам сосудистого поражения [22].

Симптомы глазного поражения при АГ известны давно, однако взгляды на природу этих изменений менялись. Гипертоническая ретинопатия впервые описана Marcus Gunn в 1898 г. в группах пациентов с АГ и почечной патологией. В 1914 г. F. Volhard и Th. Fahr впервые определили синдром ЗАГ как тяжелую и быстро прогрессирующую АГ, а нефропатию, ассоциированную с ней, отнесли к группе «артериосклеротических» почечных болезней [23]. В 1930 г. J. Friedenwald предположил, что и микрососудистые нарушения сетчатки связаны в большей степени с атеросклерозом сосудов [24]. В на-

стоящее время развитие ЗАГ связывают в первую очередь с наличием паренхиматозной почечной патологии. Однако у 25% пациентов, госпитализированных с ЗАГ, определяют симптомы ТМА — особого варианта поражения микроциркуляторного русла [25]. Первые сообщения об ассоциации ЗАГ с ТМА появились в середине XX в. Синдром ТМА имеет характерные клинико-лабораторные признаки: микроангиопатическая гемолитическая анемия, тромбоцитопения, шизоциты (фрагментированные эритроциты) в мазке периферической крови, значительное повышение уровня лактатдегидрогеназы, снижение гаптоглобина, ишемическое повреждение органов, в первую очередь почек и головного мозга. Развернутая картина ТМА не требует морфологического подтверждения, однако в последнее время все чаще встречаются случаи неполной ТМА, когда у пациента с нарушением функции почек отсутствуют гематологические проявления. В подобной ситуации только биопсия почки позволяет верифицировать причину почечной дисфункции, и у больных ЗАГ этой причиной нередко является ТМА. Однако таким пациентам нефробиопсия выполняется крайне редко ввиду опасности кровотечений из-за трудно контролируемого АД, а также в связи с зачастую необоснованным заключением о том, что причиной почечной недостаточности является гипертонический нефроангиосклероз [9].

Ранее мы изучали офтальмологические проявления другой формы хронической ТМА — антифосфолипидного синдрома (АФС), для которого также характерны симптомы ишемического поражения органа зрения [26]. При АФС АГ была выявлена у 80% пациентов, причем почти в половине случаев (40%) — тяжелой степени. Однако мы не обнаружили статистически значимой связи АГ со всеми обнаруженными глазными проявлениями АФС ($p > 0,05$), за исключением симптомов ангиосклероза сетчатки, которые достоверно чаще встречались у пациентов с АГ. Полученные результаты привели нас к заключению, что АГ при хронической ТМА, ассоциированной с АФС, не являясь причиной глазных изменений, в том числе ишемического характера, может рассматриваться как дополнительный фактор сосудистого повреждения. Мы предположили, что вероятным патогенетическим механизмом, лежащим в основе ишемического повреждения органа зрения при АФС, является тромбообразование в сосудах микроциркуляторного русла глаза, обусловленное воздействием антифосфолипидных антител, по аналогии с тем, как это имеет место в микроциркуляторном русле почек при АФС-ассоциированной нефропатии. Блокада глазной микроциркуляции при АФС приводит к нарушению перфузии в сосудах сетчатки, зрительного нерва, хориоидеи с развитием ишемии глаза.

В настоящем клиническом наблюдении наличие ренальной ТМА было верифицировано при нефро-

биопсии, обнаружившей классические морфологические признаки ТМА. Учитывая сходство микроциркуляции почек и глаза, мы полагаем, что вероятным патогенетическим механизмом, лежащим в основе обнаруженных структурных и функциональных симптомов повреждения органа зрения ишемического характера при ЗАГ, как и при АФС, является именно хроническая ТМА.

Симптомы нейроретинопатии (отек ДЗН и макулярной области сетчатки, интравитреальные геморрагии, мягкие и твердые ретинальные очаги) при ЗАГ обнаруживаются не у всех пациентов. Можно предположить, что наличие этих симптомов при ЗАГ свидетельствует о ТМА-ассоциированном поражении, и это позволяет изменить подход к диагностике и терапии данной патологии.

Применение современных диагностических офтальмологических методов исследования (ОКТ, ОКТА, ЦДС, мФЭРГ) дает основания для расширения спектра симптомов ишемического повреждения глаза и их детального изучения у пациентов с ТМА, а также оценки структурных и функциональных изменений органа зрения как проявления системного процесса микротромбообразования, приводящего к тяжелым патологическим изменениям не только глаза, но и других органов и систем.

Важной отличительной особенностью ЗАГ является ее нередко бессимптомное течение на начальных стадиях заболевания при значительном повышении

АД. Несвоевременное начало лечения приводит к необратимой утрате почечной функции и развитию инвалидности преимущественно у молодых пациентов работоспособного возраста. Сочетание ТМА и ЗАГ усугубляет ишемическое повреждение органов-мишеней, в том числе глаз. Учитывая диагностические трудности при неполной ТМА и опасность инвазивной процедуры биопсии почки для верификации диагноза, а также системность тромбообразования и сходное строение сосудов микроциркуляторного русла почки и глаза, можно предположить, что возрастающее значение неинвазивных методов офтальмодиагностики для оценки характерных проявлений ТМА глаза будет способствовать улучшению диагностики системной ТМА в целом. Офтальмолог может прижизненно оценить состояние микроциркуляторного русла глаза с помощью стандартной офтальмоскопии и дополнительных современных диагностических методов исследования, тем самым помогая раннему выявлению и своевременной терапии ЗАГ. Мы полагаем, что междисциплинарный подход к изучению ТМА, в том числе ассоциированной с ЗАГ, а также внедрение в рутинную практику дополнительных высокотехнологичных методов исследования могут быть полезны для своевременной диагностики и лечения данной патологии.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *Blood Pressure*. 2007;16(3):135-232.
<https://doi.org/10.1080/08037050701461084>
- Ruggenti PM, Remuzzi GM. Malignant vascular disease of the kidney: nature of the lesions, mediators of disease progression, and the case for bilateral nephrectomy. *Am J Kidney Dis*. 1996;27(4):459-475.
[https://doi.org/10.1016/s0272-6386\(96\)90155-9](https://doi.org/10.1016/s0272-6386(96)90155-9)
- 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>
- Tsai HM. Atypical hemolytic uremic syndrome may present as severe hypertension without hemolysis or thrombocytopenia. *Austin J Nephrol Hypertens*. 2016;3(1):1055-1058.
- Hammond S, Wells JR, Marcus DM, Prisant LM. Ophthalmoscopic Findings in Malignant Hypertension. *J Clin Hypertens*. 2006;8:221-223.
<https://doi.org/10.1111/j.1524-6175.2005.04147.x>
- 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 Ophthalmol*. 2019;137(7):767-774.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2019.1052>
- Grunwald JE, Alexander J. Retinopathy and chronic kidney disease in the chronic renal insufficiency cohort study (CRIC). *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1136-1144.
<https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2012.1800>
- Ameda S, Kuroda H, Yamada M, Sato K, Miura S, Sakano H, Shibata T. Thrombotic microangiopathy due to malignant hypertension complicated with late-onset bleeding after renal biopsy. *Japan J Clin Hematol*. 2017;58(6):637-642.
<https://doi.org/10.11406/rinketsu.58.637>
- Villafuerte Ledesma HM, Pena Porta JM, Inigo Gil P, Martin Azara P, Ruiz Laiglesia JE, Tomas La Torre A, Martinez BA, Vernet Perna P, Alvarez Lipe R. Severe renal failure and thrombotic microangiopathy induced by malignant hypertension successfully treated with spironolactone. *Annales Cardiology et d'Angiologie (Paris)*. 2018;67(3):208214.
<https://doi.org/10.1016/j.ancard.2018.04.009>
- Нестеров А.П. Изменения глазного дна при гипертонической болезни. *Клиническая офтальмология*. 2001;4(2):131-135.
Nesterov AP. Fundus changes in hypertension. *Klinicheskaja oftal'mologija*. 2001;4(2):131-135. (In Russ.).
- Wong W, Gopal L, Chew Yip C. Hypertensive retinopathy and choroidopathy. *Canadian Med Assoc J*. 2020;192(14):371.
<https://doi.org/10.1503/cmaj.191275>
- Задонченко В.С., Адашева Т.В., Аракелян М.А. Глаз — зеркало сердечно-сосудистой патологии. Эволюция представлений о гипертонической ретинопатии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010;6(6):853-858.
Zadonchenko VS, Adasheva TV, Shamshinova AM, Arakelyan MA. The eye — mirror of cardiovascular disorders. Evolution of perception about hypertensive retinopathy. *Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2010;6(6):853-858. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20996/1819-6446-2010-6-6-853-858>
- Ahn SJ, Woo SJ, Park KH. Retinal and choroidal changes with severe hypertension and their association with visual outcome. *Investigat Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(12):7775-7785.
<https://doi.org/10.1167/iov.14-14915>
- Tan ACS, Tan GS, Denniston AK, Keane PA, Ang M, Milea D, Chakravarthy U, Cheung CMG. An Overview of the Clinical Applications of Optical Coherence Tomography Angiography. *Eye*. 2018;32:262-286.
<https://doi.org/10.1038/eye.2017.181>
- Шеремет Н.Л., Шмелькова М.С., Андреева Н.А., Жоржолдзе Н.В., Фомин А.В., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Особенности микрососудистых изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наслед-

- ственной оптической нейропатией по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):171-182.
- Sheremet NL, Shmelkova MS, Andreeva NA, Zhorzholadze NV, Fomin AV, Krylova TD, Tsygankova PG. Characteristics of changes in retinal and optic nerve microvasculature in leber hereditary optic neuropathy patients seen with optical coherence tomography angiography. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(4):171-182. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042171>
16. 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. *Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(5):31-37. <https://doi.org/10.17116/oftalma201913505131>
 17. Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Шелудченко В.М., Анжелова Д.В., Казарян Э.Э., Эксаренко О.В., Велиева И.А., Хасянова М.В. Цветовое доплеровское картирование в оценке гемодинамики глаза при синдроме тромботической микроангиопатии. *Офтальмология*. 2018;15(4):455-462. Smirnova TV, Kozlovskaya NL, Sheludchenko VM, Andzhelova DV, Kazaryan EE, Eksarenko OV, Velieva IA, Khasyanova MV. Color doppler imaging in eye hemodynamics evaluation in syndrome of thrombotic microangiopathy. *Oftalmologiya*. 2018;15(4):455-462. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-455-462>
 18. Midena E. Microperimetry. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2006;81(4):183-186.
 19. Mocin H, Novais EA, Rebhun CB, Cole ED, Louzada RN, Witkin AJ, Bauman CR, Duker JS, Waheed NK. Optical coherence tomography angiography to detect macular capillary ischemia in patients with inner retinal changes after. *Retina*. 2018;38(12):2277-2284. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001962>
 20. Петрачков Д.В., Будзинская М.В. Биомаркеры диабетической ретинопатии, полученные при помощи оптической когерентной томографии в режиме ангиографии. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):344-353. Petrachkov DV, Budzinskaya MV. Biomarkers of diabetic retinopathy on optical coherence tomography angiography. *Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(4):344-353. <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042344>
 21. Dhami A, Vichu L, Sen P. Macular edema secondary to malignant Hypertension managed with Intravitreal Bevacizumab. *Nepalese J Ophthalmol*. 2019;11(1):98-101. <https://doi.org/10.3126/nepjoph.v11i1.25444>
 22. 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 patient with antiphospholipid syndrome. *Vestnik oftal'mologii*. 2009;125(1):46-48. (In Russ.).
 23. Volhard F, Fahr Th. Arteriosklerotische Nierenveränderungen. In: *Die Brightsche Nierenkrankheit*. Springer, Berlin, Heidelberg; 1914;51-68. https://doi.org/10.1007/978-3-662-26316-7_4
 24. Friedenwald JS. Retinal vascular dynamics. *Am J Ophthalmol*. 1934;17(5):387-395. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(34\)90887-4](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(34)90887-4)
 25. Козловская Н.Л., Акаева М.И., Столяревич 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 nefrologiya*. 2017;(1):49-56. (In Russ.).
 26. Смирнова Т.В., Аветисов С.Э., Козловская Н.Л., Киселева Т.Н., Елизеева Э.Г., Будзинская М.В., Мураховская Т.В. Вазоокклюзивная ретинопатия у пациента с первичным антифосфолипидным синдромом. *Вестник офтальмологии*. 2007;123(3):46-48. Smirnova TV, Avetisov SE, Kozlovskaya NL, Kiseleva TN, Eliseeva JG, Budzinskaya MV, Murahovskaja TV. Vasoocclusive retinopathy in a patient with primary antiphospholipid syndrome. *Vestnik oftal'mologii*. 2007;123(3):46-48. (In Russ.).

Поступила 10.02.2021

Received 10.02.2021

Принята к печати 02.03.2021

Accepted 02.03.2021

ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ

ОНЛАЙН ТЕЛЕВИДЕНИЕ ДЛЯ ВРАЧЕЙ

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

ЛЕКЦИИ, КЛИНИЧЕСКИЕ РАЗБОРЫ
И НАУЧНЫЕ ДИСКУССИИ

60 МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИЗАЦИЙ

100 000 ЗРИТЕЛЕЙ

8 ЛЕТ В ЭФИРЕ

1MED TV



@1MEDTV



ПЕРВЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ КАНАЛ



8 800 100 17 86



INFO@1MED.TV

Асимметричная форма пигментной ретинопатии (клиническое наблюдение)

© И.А. РОНЗИНА, Н.Л. ШЕРЕМЕТ, Н.В. ЖОРЖОЛАДЗЕ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Монолатеральная пигментная ретинопатия (ПР) — редкая, нетипичная форма наследственной патологии сетчатки. Имитировать монолатеральную ПР могут различные виды вторичной ретинопатии, связанные с разными ненаследственными заболеваниями, травмой, интоксикацией. Поэтому важно определить причину зрительных нарушений и определить, о монолатеральной или асимметричной ПР идет речь. В статье представлен пример использования современных структурных и функциональных методов диагностики, в результате которого у пациентки с предполагаемой монолатеральной ПР была диагностирована асимметричная ее форма.

Ключевые слова: асимметричная пигментная ретинопатия, аутофлуоресценция, оптическая когерентная томография, электроретинография.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ронзина И.А. — e-mail: ronzinirina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0298-2250>

Шеремет Н.Л. — e-mail: sheremet_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

Жоржоладзе Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1771-300X>

Автор, ответственный за переписку: Жоржоладзе Н.В. — e-mail: nino1998@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Ронзина И.А., Шеремет Н.Л., Жоржоладзе Н.В. Асимметричная форма пигментной ретинопатии (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):114–121. <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705114>

Asymmetric form of pigmentary retinopathy (case study)

© I.A. RONZINA, N.L. SHEREMET, N.V. ZHORZHOLADZE

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Unilateral pigmentary retinopathy (PR) is a rare, atypical form of hereditary retinal pathology. Different types of secondary retinopathy associated with various non-hereditary diseases, trauma or intoxication can imitate unilateral PR. Therefore, it is important to determine the cause of visual disorders and differentiate between unilateral and asymmetric PR. The article presents an example of using modern structural and functional diagnostic methods that helped diagnose the asymmetric form of the disease in a patient with suspected unilateral PR.

Keywords: asymmetric pigmentary retinopathy, autofluorescence, optical coherence tomography, electroretinography.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ronzina I.A. — e-mail: ronzinirina@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0298-2250>

Sheremet N.L. — e-mail: sheremet_n@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4597-4987>

Zhorzholadze N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1771-300X>

Corresponding author: Zhorzholadze N.V. — e-mail: nino1998@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ronzina IA, Sheremet NL, Zhorzholadze NV. Asymmetric form of pigmentary retinopathy (case study). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):114–121. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113705114>

Пигментная ретинопатия (ПР; син.: пигментный ретинит, пигментная абнотрофия сетчатки, тапеторетинальная абнотрофия) — группа орфанных наследственных заболеваний, характеризующихся прогрессирующей дегенерацией фоторецепторов

(преимущественно и в первую очередь — палочек, а затем — колбочек), ретинального пигментного эпителия (РПЭ) [1]. ПР может быть обусловлена множественным генетическим мутаций, которые не всегда удается идентифицировать [2].

При типичном течении ПР имеет двусторонний характер и проявляется прогрессирующим концентрическим сужением поля зрения, никталопией, характерными изменениями на глазном дне. Односторонняя ПР предположительно является следствием соматической мутации на ранних этапах эмбриогенеза и встречается крайне редко — всего в литературе описано менее ста таких случаев [2–6].

В данном сообщении описан случай исходно односторонних проявлений ПР и приведен алгоритм обследования пациентки с помощью современных методов морфофункциональной диагностики.

Клиническое наблюдение

Пациентка Ш. 39 лет в январе 2020 г. обратилась в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» с жалобами на постепенное снижение зрения, сужение поля зрения правого глаза в течение последних полутора лет. Целью обращения было выяснение причины зрительных нарушений и получение рекомендаций по лечению.

Из анамнеза пациентки известно, что ранее, в августе 2018 г., она обращалась в другой офтальмологический центр, где был поставлен диагноз: «OU — миопия слабой степени, OD — кистозный макулярный отек, предположительно на фоне односторонней тапеторетинальной абнотрофии сетчатки». Тогда же на правом глазу была проведена микроимпульсная решетчатая лазеркоагуляция сетчатки по поводу макулярного отека, отграничительная лазеркоагуляция участка решетчатой дистрофии в периферической зоне сетчатки. Для исключения неврологической патологии как причины зрительных нарушений пациентка была направлена на магнитно-резонансную томографию (МРТ) головы, по результатам ко-

торой данных, свидетельствующих о наличии патологических изменений головного мозга, не получено.

В ФГБНУ «НИИ глазных болезней» пациентке было проведено офтальмологическое обследование, включавшее помимо стандартных современные методы морфологической и функциональной диагностики.

В анамнезе пациентки отсутствовали какие-либо указания на наличие травм, воспалительных, инфекционных и токсических заболеваний глаз, а также наследственной патологии зрительного анализатора.

Острота зрения составила: OD — 0,07 (не корректируется), OS — 1,0 (при оптимальной коррекции). Внутриглазное давление, по данным пневмотонометрии, симметрично: OU — 14,3 мм рт.ст.

При биомикроскопии обоих глаз передний отрезок не изменен, оптические среды прозрачны. Офтальмоскопия (в условиях медикаментозного мидриаза): OD — диск зрительного нерва бледный, с четкими границами, сосуды нитевидные, в макулярной зоне — отек, диссоциация пигмента, на периферии — единичные пигментные отложения по ходу сосудов, следы отграничительной лазеркоагуляции; OS — диск зрительного нерва бледно-розовый, с четкими границами, артерии сужены, макулярный рефлекс сохранен, очаговые изменения отсутствуют, видимая периферия не изменена (рис. 1).

С целью уточнения причины нарушения зрительных функций и установления диагноза были проведены оптическая когерентная томография (ОКТ) сетчатки, кинетическая и статическая компьютерная периметрия, исследование аутофлуоресценции (АФ) сетчатки, электрофизиологические исследования: ганцфельд-электроретинография (гЭРГ), мультифокальная электроретинография (мфЭРГ) и электроокулография (ЭОГ).

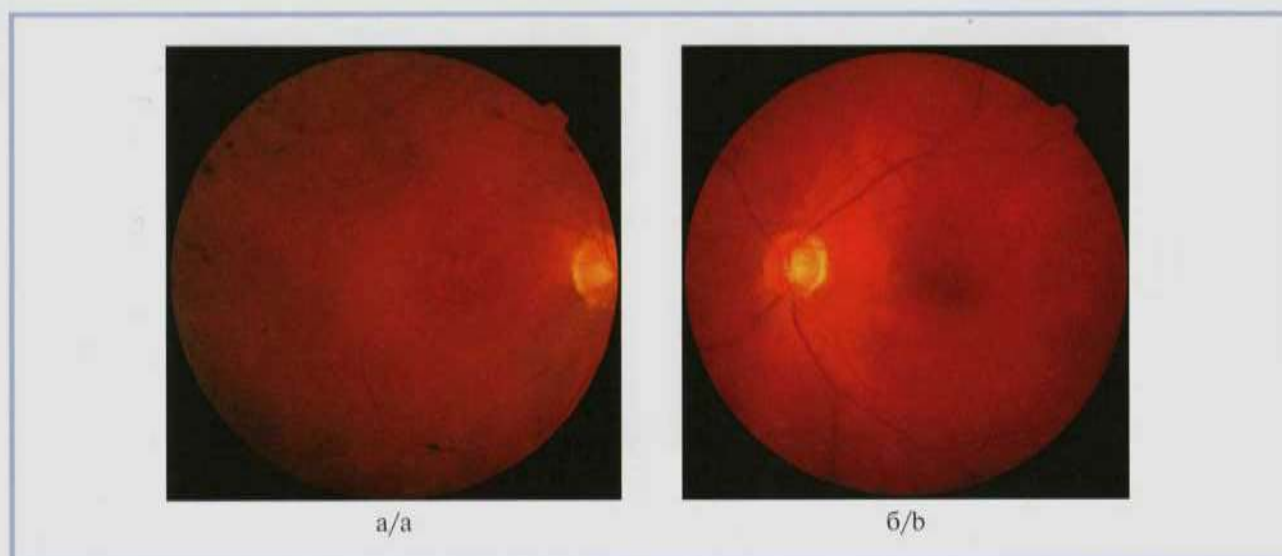


Рис. 1. Фотографии глазного дна правого (а) и левого (б) глаза пациентки Ш.

Fig. 1. Eye fundus photographs of the right (a) and left (b) eyes of patient Sh.

Результаты ОКТ сетчатки (RTVue-100, OPTOVUE, США): OD — кистозный макулярный отек, макулярный профиль деформирован, выраженное истончение толщины сетчатки, полная атрофия фоторецепторного слоя, усиление рефлекса с хориоидеи за счет дезорганизации РПЭ; OS — макулярный профиль

сохранен, все слои сетчатки хорошо дифференцируются, истончение сетчатки в зоне фовеа и парафовеа (рис. 2).

Для исследования полей зрения проводили статическую периметрию, с помощью автоматического офтальмологического периметра Octopus 900 (Interzeag

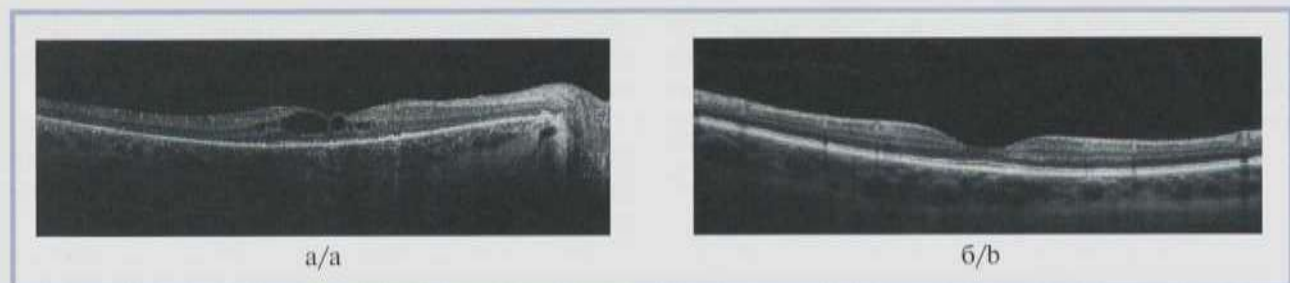


Рис. 2. Поперечный ОКТ-срез сетчатки правого (а) и левого (б) глаза пациентки Ш., через макулярную зону.

Fig. 2. Transversal OCT section of the retina of the right (a) and left (b) eyes of patient Sh. through the macular area.

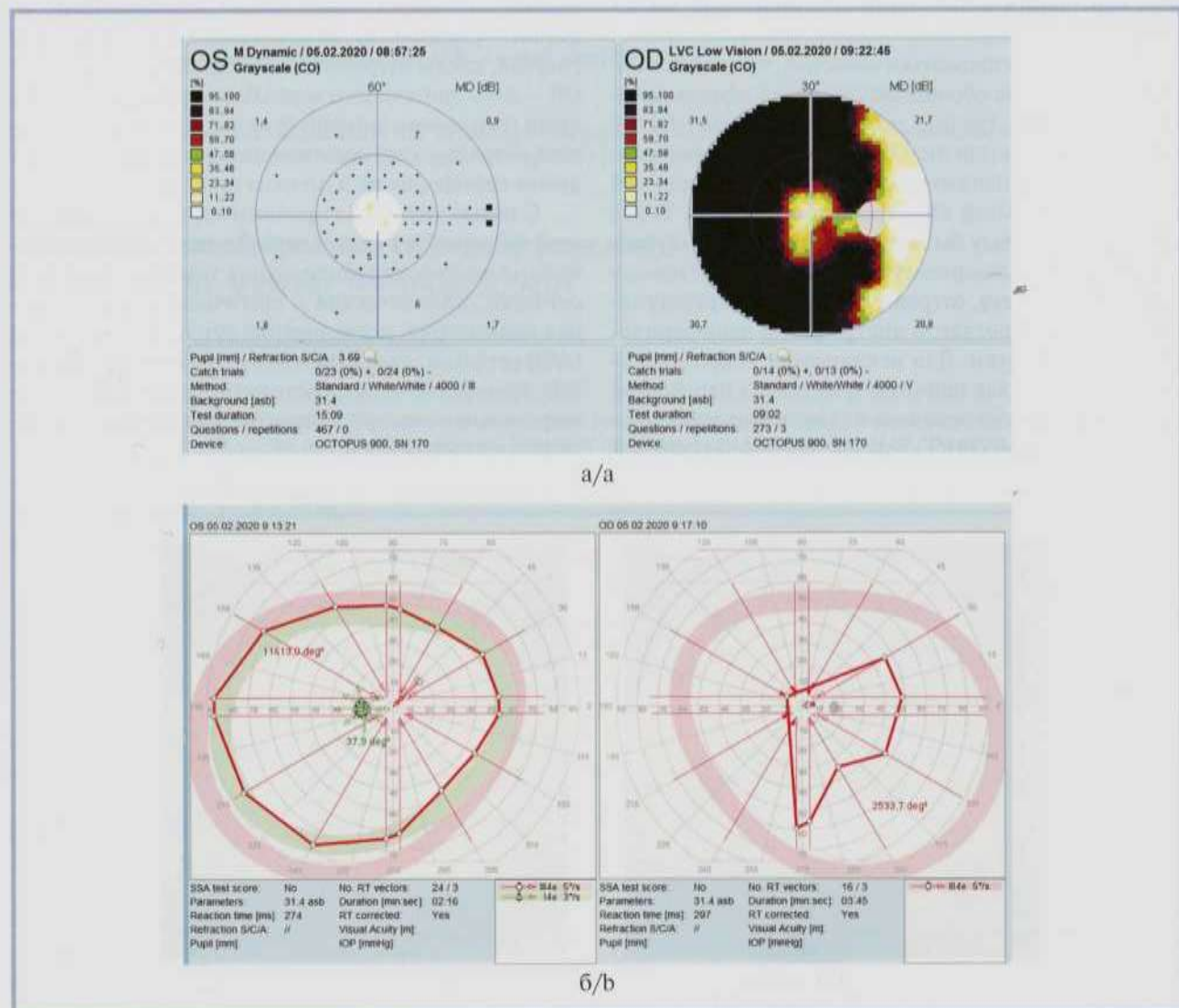


Рис. 3. Данные статической (а) и кинетической (б) периметрии.

Fig. 3. Findings of static (a) and kinetic (b) perimetry.

AG, Швейцария): OD — по программе LVC (Low Vision Center) из-за низкой остроты зрения для исследования центрального поля зрения, OS — по программе M (Macula); также использовали полуавтоматическую кинетическую программу. По результатам исследования на правом глазу было выявлено неравномерно концентрически суженное поле зрения (до 10–60° от центра в разных меридианах), большое количество абсолютных и относительных скотом, на левом — единичные относительные скотомы и две абсолютные скотомы на периферии с носовой стороны, границы поля зрения соответствуют норме (рис. 3).

Результаты исследования цветового зрения при помощи полихроматических таблиц Е.Б. Рабкина: OD — читает 7,5, OS — 26 из 27 таблиц, что соответствует тяжелой (OD), и легкой (OS) степени дисхроматопсии.

Исследование коротковолновой АФ (HRA-2, Heidelberg Engineering, Германия): OD — определяются

парацентральное кольцо усиленной АФ, множественная гипоавтофлюоресцентная пятнистость без четких границ в центральной зоне и по сосудистым аркадам, распространяющаяся к периферии на фоне усиленной АФ; OS — небольшое усиление АФ. На АФ-картине глазного дна при исследовании, выполненном в ближнем инфракрасном диапазоне, визуализируются сосуды хориоидеи, что может свидетельствовать о снижении содержания меланина в РПЭ (в правом глазу больше, чем в левом). OD — гиперавтофлюоресцентное кольцо не визуализируется (рис. 4).

Электрофизиологические исследования (EP-1000 Multifocal, Tomey, Германия) включали гЭРГ, мфЭРГ (программа MERG Flash FOK), ЭОГ. По данным гЭРГ (максимальной): OD — определяется резко выраженное снижение амплитуды и увеличение латентности общего биопотенциала сетчатки («угасающая» ЭРГ); OS — амплитудно-временные параметры соответствуют норме (рис. 5). Регистрация мфЭРГ:

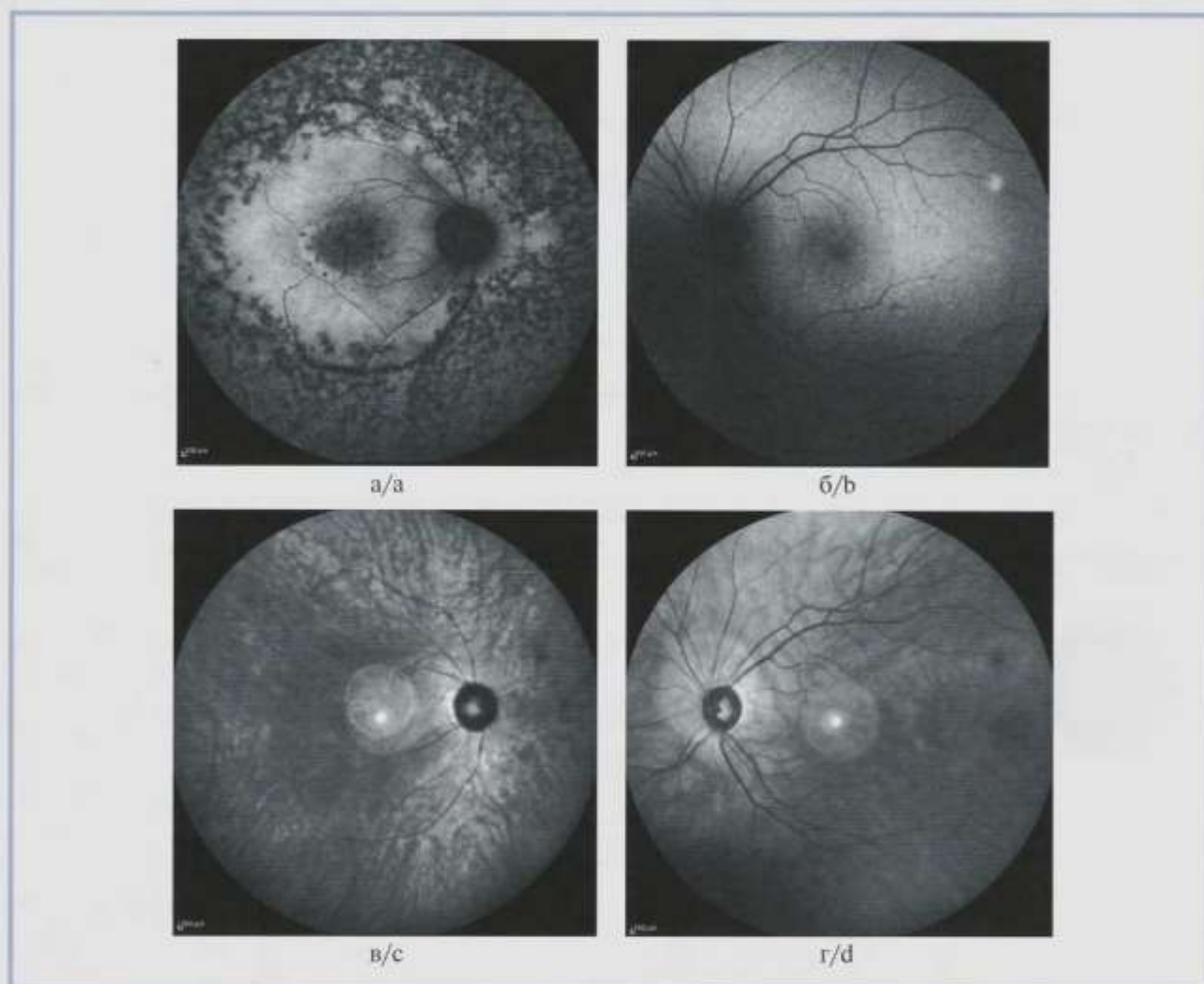


Рис. 4. Изображения, полученные при исследовании АФ глазного дна правого (а, в) и левого (б, г) глаза пациентки Ш. а, б — коротковолновая АФ; в, г — АФ в ближнем инфракрасном диапазоне.

Fig. 4. Images obtained by fundus autofluorescence of the right (a, c) and left (b, d) eyes of patient Sh. a, c — short-wavelength autofluorescence; b, d — autofluorescence in near infrared band.

OD — выраженное снижение плотности, искажение конфигурации и нарушение топографии биопотенциала центральной зоны сетчатки (в пределах 30° от центра), OS — средняя плотность биоэлектрического потенциала соответствует норме, однако имеются умеренное нарушение его топографии и небольшое снижение плотности в фoveальной и парафовеальной зонах (рис. 6). ЭОГ: OD — выраженное снижение абсолютных значений базового, темного и светового потенциалов, а также свето-темнового коэффициента (коэффициента Ардена); OS — все параметры соответствуют норме (рис. 7). Таким образом, все три метода исследования выявили выраженную межжулярную асимметрию электрофизиологических показателей (см. таблицу). гЭРГ и ЭОГ не показывали отклонений от нормы на левом глазу,

в то время как мфЭРГ выявила и качественные, и количественные изменения биоэлектрического потенциала центральной зоны сетчатки.

Обсуждение

Сложность установления диагноза «односторонняя пигментная ретинопатия» связана с тем, что заболевание, первоначально представляющееся односторонним, может оказаться билатеральным, но развивающимся асимметрично, с отсроченным началом клинических проявлений на парном глазу. В то же время односторонние проявления ПР действительно требуют внимательной дифференциальной диагностики для исключения других заболеваний, которые могут протекать с подобной кли-

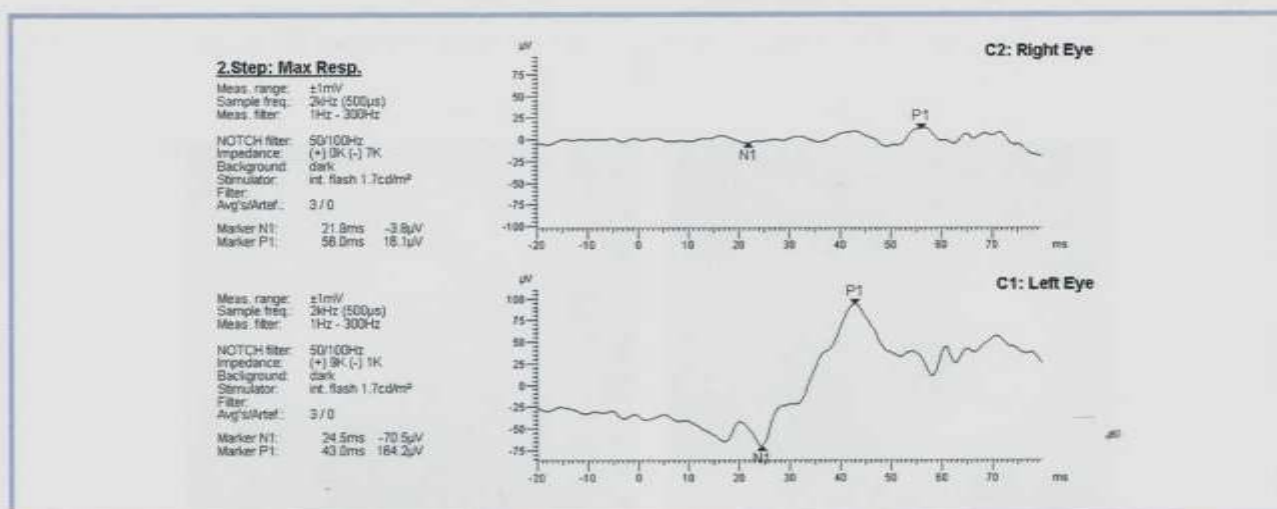


Рис. 5. Данные гЭРГ (максимальной).

Fig. 5. Findings of full-field electroretinography (maximal).

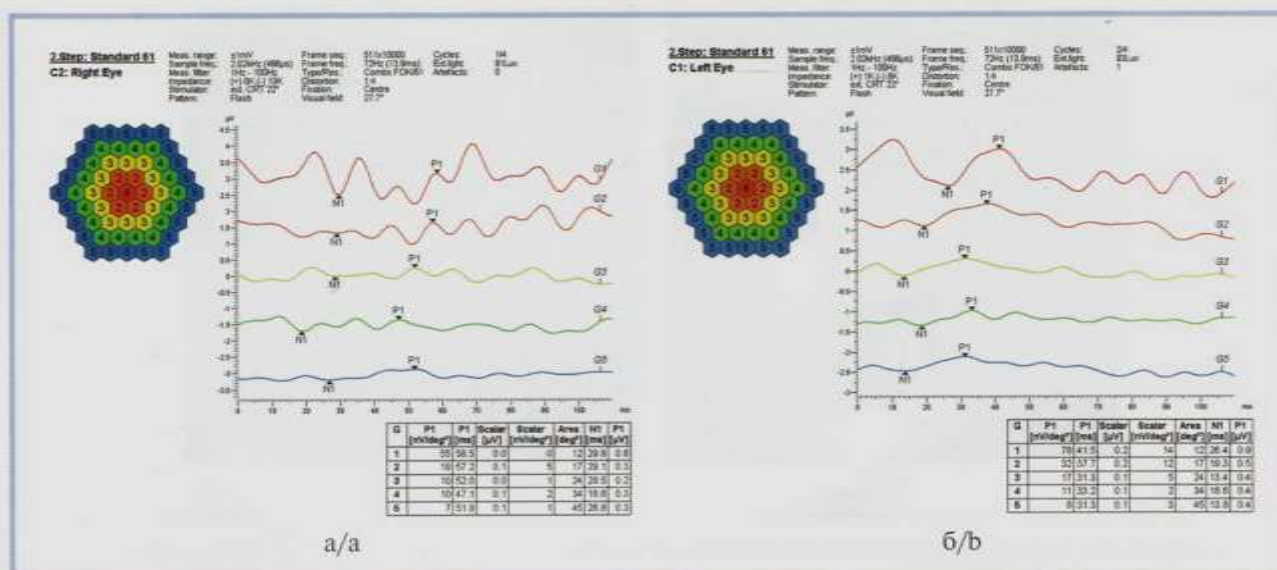


Рис. 6. Данные мфЭРГ (анализ «по кольцам») правого (а) и левого (б) глаза пациентки Ш.

Fig. 6. Findings of multifocal electroretinography (ring analysis) of the right (a) and left (b) eyes of patient Sh.

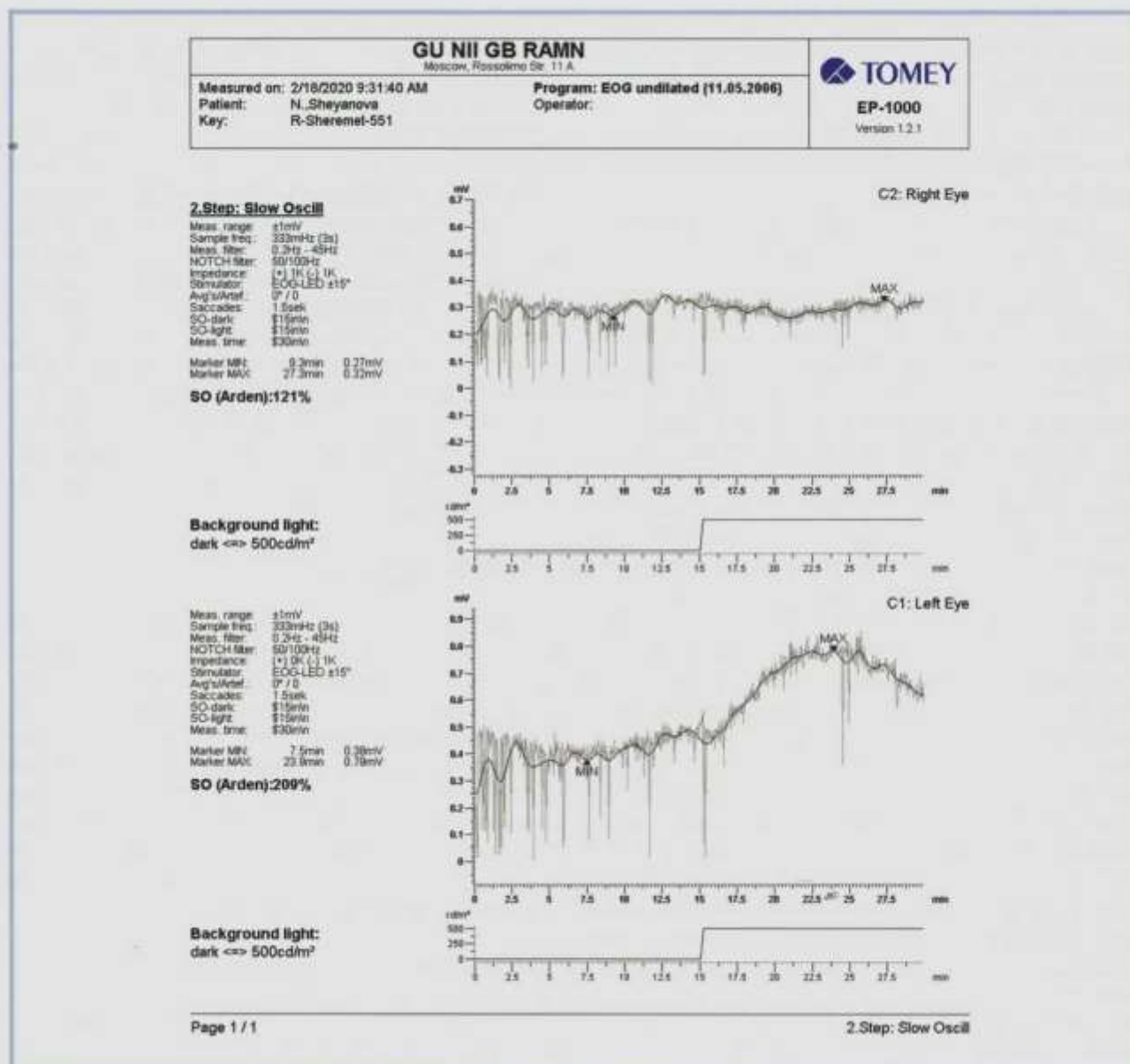


Рис. 7. Данные ЭОГ.

Fig. 7. Electrooculography findings.

Межocularная асимметрия электрофизиологических показателей

Intraocular asymmetry of electrophysiological parameters

Глаз	гЭРГ (max) — волны «а» и «в»		мфЭРГ — биопотенциал сетчатки в зоне 0—30°		ЭОГ — коэффициент Ардена, базовый, темновой, световой потенциалы
	амплитуда	латентность	плотность	топография	
OD	+++	↑↑	+++ во всех кольцах	Выраженное нарушение	+++
OS	N	N	↓ в fovea и parafovea	Небольшое нарушение	N

Примечание. N — норма; + — ++ — +++ — степени отклонения показателя в сторону уменьшения (соответственно небольшое, умеренное, выраженное); ↑ — ↑↑ — ↑↑↑ — степени отклонения показателя в сторону увеличения (соответственно небольшое, умеренное, выраженное).

нической картиной, но в отличие от ПР поддаются лечению. Имитировать монолатеральную ПР могут токсические ретинопатии (феногидазинные, хлорохиновые, при приеме противозастывающих препаратов, оральные контрацептивы), последствия глазной травмы (тупой или проникающей), паранеопластиче-

ские ретинопатии, васкулиты, глазной токсоплазмоз, сифилис, болезнь Лайма [7—13].

Базовые критерии, которые позволяют достоверно диагностировать одностороннюю наследственную (идиопатическую) ПР, сформулированы J. Francois и G. Verriest [14]:

— нарушения зрительных функций, характерная для первичной (идиопатической) ПР картина глазного дна и патологические электрофизиологические показатели должны присутствовать только в пораженном глазу;

— все перечисленные параметры парного глаза должны быть нормальными;

— должны быть исключены все другие (кроме наследственной) причины изменений в пораженном глазу;

— период наблюдения должен составлять не менее 5 лет для исключения асимметричного варианта течения наследственной ПР.

Еще большую сложность представляют случаи, когда монолатеральный характер клинических проявлений сочетается с неполным симптомокомплексом ПР — неоднозначной картиной глазного дна, отсутствием или наличием единичных «костных телец», различными вариантами дефектов поля зрения. Обычно такие пациенты до установления диагноза проходят множество исследований — консультацию невролога (нейрохирурга), компьютерную томографию и МРТ головы, обследование на нормотензивную глаукому и др. Таким образом, диагноз «монолатеральная пигментная ретинопатия» является диагнозом исключения. Определяющая роль в таких случаях принадлежит применению современных морфологических и функциональных методов исследования сетчатки [15–17].

В описанном клиническом случае важно было в первую очередь достоверно установить причину (субстрат) зрительных нарушений, а также определить, являются они односторонними или двусторонними. При подробном опросе пациентки и изучении анамнеза, в том числе и семейного, не выявлено никаких возможных оснований для развития вторичной ретинопатии. Данные МРТ и консультация невролога исключили какую-либо патологию ЦНС.

Комплексное морфофункциональное обследование (ОКТ сетчатки, исследование АФ, объективные электрофизиологические методы) достоверно показало, что причиной снижения периферического и центрального зрения правого глаза являются вы-

раженные морфологические и функциональные изменения фоторецепторов и РПЭ, соответствующие паттерну ПР. Левый глаз, по данным стандартного исследования зрительных функций (визометрии, кинетической периметрии), офтальмоскопии и рутинных электрофизиологических исследований (общей ЭРГ, ЭОГ), был клинически здоров. Однако при применении современных прецизионных методов (ОКТ, исследование АФ, статическая компьютерная периметрия, мфЭРГ) были выявлены небольшие отклонения от нормы структурных и функциональных параметров фоторецепторов и РПЭ, что может соответствовать ранней стадии проявлений ПР. Таким образом, данный клинический случай не соответствует критериям достоверного диагноза односторонней ПР и представляет собой пример ее билатеральной формы с резко выраженной асимметрией клинических проявлений.

Заключение

Монолатеральные проявления наследственной ПР — большая редкость в клинической практике. В каждом случае односторонний характер патологических изменений должен быть доказан, а при подтверждении необходима дифференциальная диагностика с заболеваниями и состояниями, способными приводить к вторичным изменениям в зрительном анализаторе, имитирующим ПР. Современные методы морфологической и функциональной диагностики позволяют значительно повысить точность и сократить время установления диагноза.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: И.Р., Н.Ш.

Сбор и обработка материала: И.Р., Н.Ж., Н.Ш.

Написание текста: И.Р., Н.Ж.

Редактирование: Н.Ш., И.Р., Н.Ж.

Дизайн и подготовка иллюстраций: И.Р., Н.Ж., Н.Ш.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bird AC. Retinal photoreceptor dystrophies. LI. Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(5):543–562. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70212-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70212-0)
- Stamate A-C, Burcea M, Zemba M. Unilateral pigmentary retinopathy — a review of literature and case presentation. *Roman J Ophthalmol*. 2016;60(1):47–52.
- Errera M-H, Robson AG, Wong T, Hykin PG, Pal B, Sagoo MS, Pavesio CE, Moore AT, Webster AR, MacLaren RE, Holder GE. Unilateral pigmentary retinopathy: a retrospective case series. *Acta Ophthalmologica*. 2019;97:601–617. <https://doi.org/10.1111/aos.13981>
- Marsiglia M, Duncker T, Peiretti E, Brodie SE, Tsang SH. Unilateral retinitis pigmentosa: a proposal of genetic pathogenic mechanisms. *Eur J Ophthalmol*. 2012;22:654–660. <https://doi.org/10.5301/ejo.5000086>
- Mukhopadhyay R, Holder GE, Moore AT, Webster AR. Unilateral retinitis pigmentosa occurring in an individual with a germline mutation in the RPI gene. *Arch Ophthalmol*. 2011;129:954–956. <https://doi.org/10.1001/archophth.129.7.954>
- Рогатина Е.В., Золотникова И.В. Односторонний пигментный ретинит, сочетающийся с врожденным пороком сердца. *Вестник офтальмологии*. 2005;(2):52–54.
- Rogatina EV, Zol'nikova IV. Unilateral retinitis pigmentosa associated with congenital heart disease. *Vestnik oftalmologii*. 2005;(2):52–54. (In Russ.).
- Monson DM, Smith JR. Acute zonal occult outer retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 2011;56:23–35. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2010.07.004>
- Cogan DG. Pseudoretinitis pigmentosa. Report of two traumatic cases of recent origin. *Arch Ophthalmol*. 1969;81:45–53. <https://doi.org/10.1001/archophth.1969.00990010047007>

9. Lotery AJ, McBride MO, Larkin C, Sharkey JA. Pseudoretinitis pigmentosa due to suboptimal treatment of neurosyphilis. *Eye*. 1996;10:759-760. <https://doi.org/10.1038/eye.1996.182>
10. Sekimoto M, Hayasaka S, Noda S, Setogawa T. Pseudoretinitis pigmentosa in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Ophthalmol*. 1993;25:264-266.
11. Braithwaite T, Vugler A, Tufail A. Autoimmune retinopathy. *Ophthalmologica*. 2012;228:131-142. <https://doi.org/10.1159/000338240>
12. Heckenlively JR, Ferreyra HA. Autoimmune retinopathy: a review and summary. *Semin Immunopathol*. 2008;30:127-134. <https://doi.org/10.1007/s00281-008-0114-7>
13. Commodaro A, Belfort R, Rizzo LV, Muccioli C, Silveira C, Burnier M, Belfort R. Ocular toxoplasmosis — an update and review of the literature. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2009;104(2):345-350. <https://doi.org/10.1590/s0074-02762009000200030>
14. Francois J, Verriest G. Retinopathie pigmentaire unilaterale. *Int J Ophthalmol*. 1952;124:65-88. <https://doi.org/10.1159/000301252>
15. Зольникова И.В., Милаш С.В., Черняк А.Б., Егорова И.В., Рогатина Е.В., Ермеева Е.А., Рогова С.Ю. Толщина фоторецепторных слоев сетчатки, хориоидеи и биоэлектрическая активность макулярной зоны при пигментном ретините. *Вестник офтальмологии*. 2019;(3):39-45. Zolnikova IV, Milash SV, Chernyak AB, Egorova IV, Rogatina EV, Ermeeva EA, Rogova SYu. Thickness of the retinal photoreceptor layers and the choroid, and bioelectrical activity of the macula in retinitis pigmentosa. *Vestnik oftalmologii*. 2019;(3):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913503139>
16. Дедиашивили Н.Г., Шелудченко В.М. Спектральная коррекция зрения и электрофизиологические показатели глаза. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5-2):231-237. Dediasvili NG, Sheludchenko VM. Spectral correction of vision and electrophysiological measurements of the eye. *Vestnik oftalmologii*. 2018;134(5-2):231-237. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134052231>
17. Шпак А.А., Шкворченко Д.О., Ведерникова О.Ю., Шахабудинова П.М. Естественное течение ламеллярных макулярных разрывов. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):5-10. Shpak AA, Shkvorchenko DO, Vedernikova OYu, Shahabudinova PM. Natural course of lamellar macular holes. *Vestnik oftalmologii*. 2020;136(4):5-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20201360415>

Поступила 30.11.2020

Received 30.11.2020

Принята к печати 13.01.2021

Accepted 13.01.2021

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (клиническое наблюдение)

© А.В. ПЕТРАЕВСКИЙ¹, К.С. ТРИШКИН^{1,2}, И.А. ГНДОЯН^{1,2}, В.Э. ЛОМАКИНА^{1,2}, Н.А. АДЕЛЬШИНА^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Волгоград, Россия;

²ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1», Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВЧГ) — редко встречающееся патологическое состояние, без должной терапии часто приводящее к стойкому снижению зрения. Диагностика ИВЧГ нередко вызывает затруднения, поскольку для нее характерно сочетание многочисленных офтальмологических и неврологических критериев специфического и неспецифического характера. Трудности в диагностике существенно задерживают назначение лечения, что влияет на зрительный прогноз. Описание представленного клинического случая имеет целью изложить собственный опыт диагностического поиска и тактики ведения пациентки с указанной патологией, что будет полезно для практического врача-офтальмолога.

Ключевые слова: отек диска зрительного нерва, застойный диск, внутричерепное давление, ожирение, магнитно-резонансная томография, оптическая когерентная томография, люмбальная пункция, ингибиторы карбоангидразы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Петраевский А.В. — e-mail: volgophthalm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2924-8344>

Тришкин К.С. — e-mail: konst.trishkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1770-0743>

Гндоян И.А. — e-mail: irina.gndoyan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7581-9473>

Ломакина В.Э. — e-mail: lomakina-vic@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6253-5877>

Адельшина Н.А. — e-mail: nadadel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4879-8501>

Автор, ответственный за переписку: Тришкин К.С. — e-mail: konst.trishkin@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Петраевский А.В., Тришкин К.С., Гндоян И.А., Ломакина В.Э., Адельшина Н.А. Идиопатическая внутричерепная гипертензия (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):122–129. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051122>

Idiopathic intracranial hypertension (case study)

© A.V. PETRAYEVSKY¹, K.S. TRISHKIN^{1,2}, I.A. GNDOYAN^{1,2}, V.E. LOMAKINA^{1,2}, N.A. ADELISHINA^{1,2}

¹Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia;

²Volgograd Regional Clinical Hospital No. 1, Volgograd, Russia

ABSTRACT

Idiopathic intracranial hypertension (IIH) is a rare pathological condition that without proper therapy often results in permanent vision loss. Diagnosis of IIH is often difficult, since it is characterized by a combination of numerous specific and non-specific ophthalmological and neurological criteria. Difficulties in diagnosis significantly delay the prescription of treatment, which affects the visual prognosis. The description of this clinical case is intended to present our own experience in the diagnosis and management tactics of a patient with this pathology, which will be useful for practicing ophthalmologists.

Keywords: papilledema, optic nerve head, swollen optic disc, intracranial pressure, obesity, magnetic resonance imaging, optical coherence tomography, lumbar puncture, carbonic anhydrase inhibitors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Petravsky A.V. — e-mail: volgophthalm@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-2924-8344>

Trishkin K.S. — e-mail: konst.trishkin@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-1770-0743>

Gndoyan I.A. — e-mail: irina.gndoyan@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7581-9473>

Lomakina V.E. — e-mail: lomakina-vic@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-6253-5877>

Adelshina N.A. — e-mail: nadadel@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4879-8501>

Corresponding author: Trishkin K.S. — e-mail: konst.trishkin@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Petravsky AV, Trishkin KS, Gndoyan IA, Lomakina VE, Adelshina NA. Idiopathic intracranial hypertension (case study). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):122–129. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051122>

Состояния, сопровождающиеся отеком диска зрительного нерва (ДЗН), в каждом конкретном клиническом случае вызывают множество вопросов у практикующих врачей-офтальмологов. Частота встречаемости указанных состояний в повседневной работе на поликлиническом приеме или в офтальмологическом стационаре относительно невысока. Дифференциальная диагностика проводится между истинным застойным и псевдозастойным ДЗН, отеком ДЗН воспалительного или сосудистого характера. Каждый случай требует тщательного и всестороннего исследования с анализом дополнительной литературы для установления первопричины отека. В ряду перечисленных состояний наиболее редко встречается идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВЧГ) с манифестацией в общей популяции всего в 0,5–2 случаях на 100 тыс. населения в год [1]. ИВЧГ представляет собой патологическое состояние, симптомами которого являются повышенное внутричерепное давление (ВЧД) — более 250 мм вод.ст. при люмбальной пункции, нормальный состав спинномозговой жидкости (СМЖ), двусторонний отек ДЗН, отсутствие очаговой неврологической симптоматики и расширения желудочковой системы головного мозга по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) [2]. К офтальмологу или неврологу пациентов заставляют обратиться значительное снижение зрения и умеренная по выраженности постоянная головная боль.

Приводим описание клинического случая, демонстрирующее основные направления диагностического поиска при ИВЧГ.

Пациентка Р. 30 лет 03.01.19 обратилась в отделение микрохирургии глаза ГБУЗ «Волгоградская областная клиническая больница №1» для получения неотложной помощи. Основными ее жалобами на момент поступления были значительное снижение остроты зрения правого глаза, ощущение тумана перед этим глазом. Данные симптомы появились внезапно три дня назад. Зрительных расстройств левого глаза не отмечала. Заболевания других органов и систем отрицала.

Анамнез жизни: пациентка хронических заболеваний не имела, какой-либо терапии по назначению специалистов не получала, хирургических операций не переносила. Эпидемиологический анамнез не отягощен.

При первичном осмотре терапевтом патологии не выявлено, кроме ожирения I степени. Телосложение гиперстеническое, пациентка повышенного питания (рис. 1). Масса тела составляла 86 кг, рост — 160 см.

Офтальмологический статус. Визометрия: VOD = 0,05 не корр., VOS = 1,0.

Периметрия: правый глаз — поле зрения не определялось вследствие низкой остроты зрения; левый глаз — в пределах нормы.

Внутриглазное давление обоих глаз составляло 18 мм рт.ст.



Рис. 1. Внешний вид пациентки Р.

Fig. 1. General appearance of patient R.

При биомикроскопии переднего сегмента обоих глаз особенностей не обнаружено.

Офтальмоскопически отмечался двусторонний отек ДЗН (более выраженный на правом глазу) с перипапиллярными кровоизлияниями (рис. 2, а, б). Визуализировались «перерывы» по ходу крупных ретинальных сосудов, возникшие из-за выраженного отека ДЗН. Экскавация ДЗН отсутствовала. Отмечалось отсутствие спонтанного венозного пульса в стволе и ветвях центральной вены сетчатки в проекции ДЗН. Макулярная область и периферия сетчатки обоих глаз были без особенностей.

На основании жалоб, данных анамнеза, исследования общего состояния и офтальмологического статуса был поставлен диагноз: отек ДЗН обоих глаз неуточненного генеза (H47.1).

Для исключения объемного образования в головном мозге пациентка была направлена на МРТ головы, по результатам которого признаков объемного процесса или нарушения ликворооттока не было обнаружено. Консультирована неврологом, который неврологической симптоматики не выявил.

Первоначально пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение, в котором находилась в течение недели. Было исключено демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Больная получала терапию глюкокортикоидами (ГК; дексаметазон 8 мг внутривенно 2 раза в сутки). После этого она была переведена в отделение микрохирургии глаза. Следует отметить, что на фоне проводимого лечения ГК зрительные функции улучшились. Острота зрения правого глаза



Рис. 2. Фотографии глазного дна правого (а) и левого (б) глаза пациентки Р. на момент первичного осмотра. Отмечаются перипапиллярные ретинальные кровоизлияния (желтые стрелки), «перерывы» крупных сосудов (голубые стрелки).

Fig. 2. Eye fundus photos of the right (a) and left (b) eyes of patient R. at the time of initial examination.

Peripapillary retinal hemorrhages (yellow arrows), «breaks» of large vessels (blue arrows) can be seen.

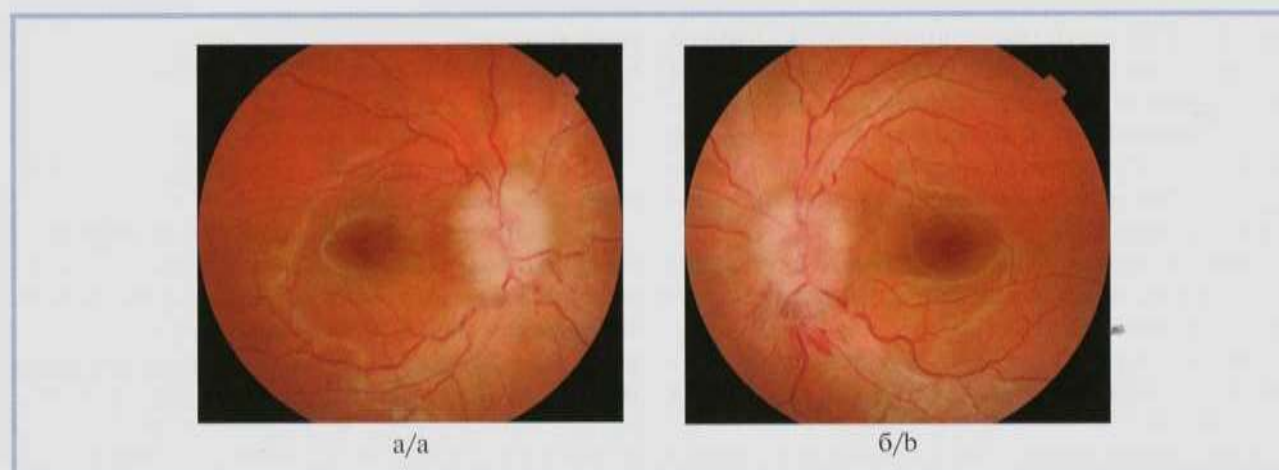


Рис. 3. Глазное дно правого (а) и левого (б) глаза пациентки через 1 нед лечения ГК.

Fig. 3. Eye fundus of the right (a) and left (b) eyes after one week of glucocorticoid therapy.

повысилась до 0,2, появилась возможность проведения компьютерной периметрии этого глаза. В верхнем сегменте отмечалось значительное сужение поля зрения вплоть до точки фиксации, в верхневисочном — до 40°, в височном и нижневисочном — до 50°, в нижнем, нижненосовом, носовом и верхненосовом сегментах — до 10–15°. При этом выраженной динамики на глазном дне обоих глаз не отмечалось (**рис. 3**), что заставило возобновить поиск иной (кроме воспалительной) причины отека ДЗН.

Задуматься об ИВЧГ нас заставили нетипичность течения заболевания с отсутствием заметной динамики в отношении отека ДЗН, расхождение между функциональными и офтальмоскопическими данными (снижение функций на правом глазу и их сохранность на левом глазу при двустороннем отеке ДЗН), а также, как уже указывалось ранее, полное отсутствие субъективной и объективной неврологической

симптоматики. Механизм повышения ВЧД связывают с гиперпродукцией СМЖ, нарушением ее абсорбции или затруднением венозного оттока из черепя [1]. Повышенное ВЧД приводит к увеличению давления СМЖ в подболобечном пространстве зрительного нерва, что обуславливает застой аксоплазматического тока в волокнах зрительного нерва и его отек. Это в свою очередь вызывает вторичную компрессию мелких венул низкого давления в данной области, приводя к венозному стазу и трансудации [3].

Известно, что при невысокой частоте ИВЧГ в общей популяции [1] имеется восьмикратное превалирование частоты этой патологии у женщин над таковой у мужчин [4]. Этиология синдрома до конца неизвестна, однако достоверно установлена его связь с избыточной массой тела у молодых женщин детородного возраста с нарушениями менструального цикла [5]. В нашем случае у пациентки было диагно-



Рис. 4. МР-картина уплощения заднего полюса склер и легкой протрузии преламинарной части зрительного нерва (стрелки) обоих глаз пациентки Р.

Fig. 4. MRI picture of flattening of the posterior pole of the sclera and mild protrusion of the prelaminar part of the optic nerve (arrows) in both eyes of patient R.

стировано ожирение I степени (индекс массы тела составлял 33,6 кг/м²). Больная была замужем в течение трех лет, каким-либо видом контрацепции не пользовалась, беременности не наступали, менструации носили нерегулярный характер. Предположительно в генезе ИВЧГ у пациентки могли иметь значение возможные гормональные нарушения, на роль которых в патогенезе данного состояния указывают ряд авторов [6–8].

Наиболее частыми субъективными симптомами ИВЧГ являются снижение зрения и постоянная головная боль, однако заболевание может протекать и без этих симптомов [9]. В описываемом нами случае жалоб на головные боли пациентка не предъявляла, однако у нее присутствовала яркая офтальмологическая симптоматика в виде выраженного снижения зрения правого глаза и генерализованного сужения всех изоптер его поля, напоминающая изменения при первичной открытоугольной глаукоме, что отмечают при ИВЧГ и другие авторы [10, 11].

Главным офтальмоскопическим признаком ИВЧГ является двусторонний отек ДЗН, определяемый в 90% случаев [11]. При описании ДЗН в зарубежной литературе обычно пользуются классификацией застойного ДЗН по Friesen, включающей пять стадий [12]. Мы классифицировали у нашей пациентки застойный ДЗН в стадии 4–5 по Friesen правого глаза и в стадии 4 — левого глаза. Стадия 4 характеризуется элевацией всей площади ДЗН в сочетании с облитерацией или щелевидной компрессией экскавации и полным экранированием фрагмента центральной артерии или вены сетчатки. При 5-й стадии проминенция ДЗН кпереди превалирует над увеличением его диаметра, причем ДЗН приобретает относительно гладкую, куполообразную форму, ограниченную тонким сероватым ореолом.

Из других офтальмоскопических симптомов, описанных в литературе при повышенном ВЧД, от-

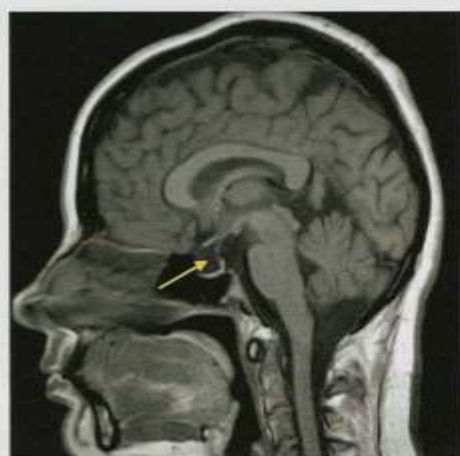


Рис. 5. МР-картина пустого турецкого седла (стрелка) у пациентки Р.

Fig. 5. MRI picture of the empty sella turcica (arrow) in patient R.

мечено исчезновение спонтанной пульсации вен сетчатки [13], что наблюдалось в описываемом случае.

Однако, несмотря на определенный набор возможных признаков, выявленных рутинными методами осмотра, в настоящее время основным методом исследования, позволяющим определить причины отека ДЗН, является МРТ головы. Диагноз ИВЧГ можно подозревать при отсутствии на томограммах признаков объемного образования или расширения желудочковой системы. Выделено несколько магнитно-резонансных (МР-) симптомов, важных для диагностики ИВЧГ. К ним относятся: уплощение заднего полюса склеры (80% случаев), пустое турецкое седло (70%), расширение периневрального субарахноидального пространства (50%), вертикальная извитость орбитальной части зрительного нерва (40%), интраокулярная протрузия преламинарной части зрительного нерва [9, 10].

У пациентки было обнаружено на МРТ уплощение заднего полюса склеры и протрузия преламинарной части зрительного нерва (рис. 4). Эти высокоспецифичные признаки ИВЧГ развиваются вследствие передачи повышенного давления СМЖ в субарахноидальном пространстве зрительного нерва на податливую склеру.

Кроме того, данные МРТ указывали на наличие пустого турецкого седла, что было обусловлено развитием уплощения гипофиза в пространстве седла, заполненном СМЖ (рис. 5). Патогенез формирования данного симптома связан с недостаточностью селлярной диафрагмы и изменениями объема гипофиза в результате повышенного ВЧД [14].

Далее для уточнения диагноза пациентка была направлена на инвазивное исследование — спинномозговую пункцию. Обычно в условиях повышения ВЧД вследствие объемного процесса проведение

люмбальной пункции противопоказано из-за опасности дислокации структур головного мозга в большое затылочное отверстие [15]. Однако в случае с ИВЧГ данная процедура проводится не только с целью диагностики, но и для лечения [15, 16]. У пациентки ВЧД составляло 260 мм вод.ст., что значительно превышало верхнюю границу нормы данного показателя [2, 15, 16].

Был выполнен анализ СМЖ: количество — 5 мл, бесцветная, прозрачная, цитоз $3 \cdot 10^6$ (в норме — до $5 \cdot 10^6$), содержание белка — 0,32 г/л (в норме — 0,15–0,45 г/л). Реакция Панди — 1+, реакция Нонне–Аппельта — 0. Исследование СМЖ методом полимеразной цепной реакции не обнаружило таких специфических агентов, как вирус простого герпеса и цитомегаловирус. Таким образом, состав СМЖ можно было считать нормальным, и воспалительная этиология двустороннего процесса была отвергнута полностью.

Результаты проведенных исследований у пациентки Р. позволили подтвердить диагноз ИВЧГ на основании выявления у нее следующих диагностических критериев заболевания по W. Dandy и D. I. Friedman [16]:

А. Отек ДЗН.

В. Отсутствие отклонений в неврологическом статусе.

С. Нормальная структура головного мозга без данных, свидетельствующих о наличии гидроцефалии, объемного образования или очагового поражения, по данным МРТ.

Д. Отсутствие отклонений в составе СМЖ.

Е. Повышение давления СМЖ при люмбальной пункции, выполненной без технических погрешностей в положении лежа на боку (≥ 250 мм вод.ст. у взрослых).

После установления диагноза ИВЧГ следовало определить тактику лечения и согласовать ее с пациенткой. Лечение ИВЧГ включает немедикаментозную, медикаментозную терапию, а также хирургическое лечение.

Немедикаментозное лечение подразумевает снижение массы тела. Известно, что снижение массы тела всего на 5–10% существенно уменьшает симптоматику ИВЧГ, отек ДЗН и приводит к ремиссии [17]. Пациентам назначается низкокалорийная диета с ограничением поступления жидкости и уменьшением потребления соли [16].

Из медикаментов применяются ингибиторы карбоангидразы, снижающие продукцию ликвора (ацетазоламид, топирамат) и ГК [18–20]. Последние показаны для краткосрочного лечения пациентов с молниеносным течением заболевания [21].

Хирургическое лечение при ИВЧГ показано при неэффективности консервативной терапии, особенно в случаях быстрого прогрессирования нарушения зрительных функций [22]. Применяются раз-

личные виды шунтирования (люмбоперитонеальное, вентрикулоперитонеальное, цистерноперитонеальное, цистерноплевральное) [22, 23], стентирование поперечного синуса [24] и фенестрация оболочки зрительного нерва [25].

Больная была консультирована нейрохирургом, однако от предложенного хирургического лечения в объеме люмбоперитонеального шунтирования категорически отказалась. Тогда нами была разработана консервативная тактика, при которой пациентке было рекомендовано соблюдать низкокалорийную диету, принимать перорально ацетазоламид (диакарб) 250 мг утром два дня подряд с двухдневным перерывом в течение 2 мес, а также таблетки аспаркама по одной трижды в каждый день приема диакарба. В качестве нейропротекторной терапии были назначены цитофлавин по две таблетки дважды в сутки в течение месяца и инъекции кортексина 10 мг внутримышечно ежедневно в течение 10 дней. Больная была выписана из стационара на амбулаторное лечение с контрольной явкой через месяц.

Обсуждение

Хотелось бы отметить, что в ходе диагностического поиска и для оценки динамики патологического процесса в зрительном нерве нами использовалась оптическая когерентная томография (ОКТ). Безусловно, данный метод не является ведущим в верификации диагноза ИВЧГ, но его применение дает возможность проведения мониторинга отека ДЗН и развития атрофии нервных волокон сетчатки в ходе проводимого лечения. При ИВЧГ отмечается корреляция между увеличением объема ДЗН и развитием атрофии сетчатки, томографически проявляющейся уменьшением объема слоя нервных волокон макулы [26]. Вероятно, это происходит из-за «механического ущемления» зрительного нерва на уровне диска с последующей гибелью аксонов. Предположительные причины вовлечения сетчатки в патологический процесс включают механическое воздействие во время сильного отека ДЗН, ишемический эффект из-за компрессии сосудов сетчатки и ретроградную транссинаптическую дегенерацию [27].

ОКТ обладает диагностической ценностью для раннего выявления атрофии зрительного нерва, вторичный вариант которой, как известно, часто является исходом застойного ДЗН [4]. При ИВЧГ определены ведущие факторы риска ее развития. К местным факторам относятся резкое снижение остроты зрения (менее 0,1) и грубые дефекты поля зрения (концентрическое сужение, остаточное поле зрения в наружной парацентральной половине с нарушением центрального зрения) при первичном обращении. Из системных факторов наиболее значимый — длительность заболевания. Тяжесть и необратимость зрительных нарушений

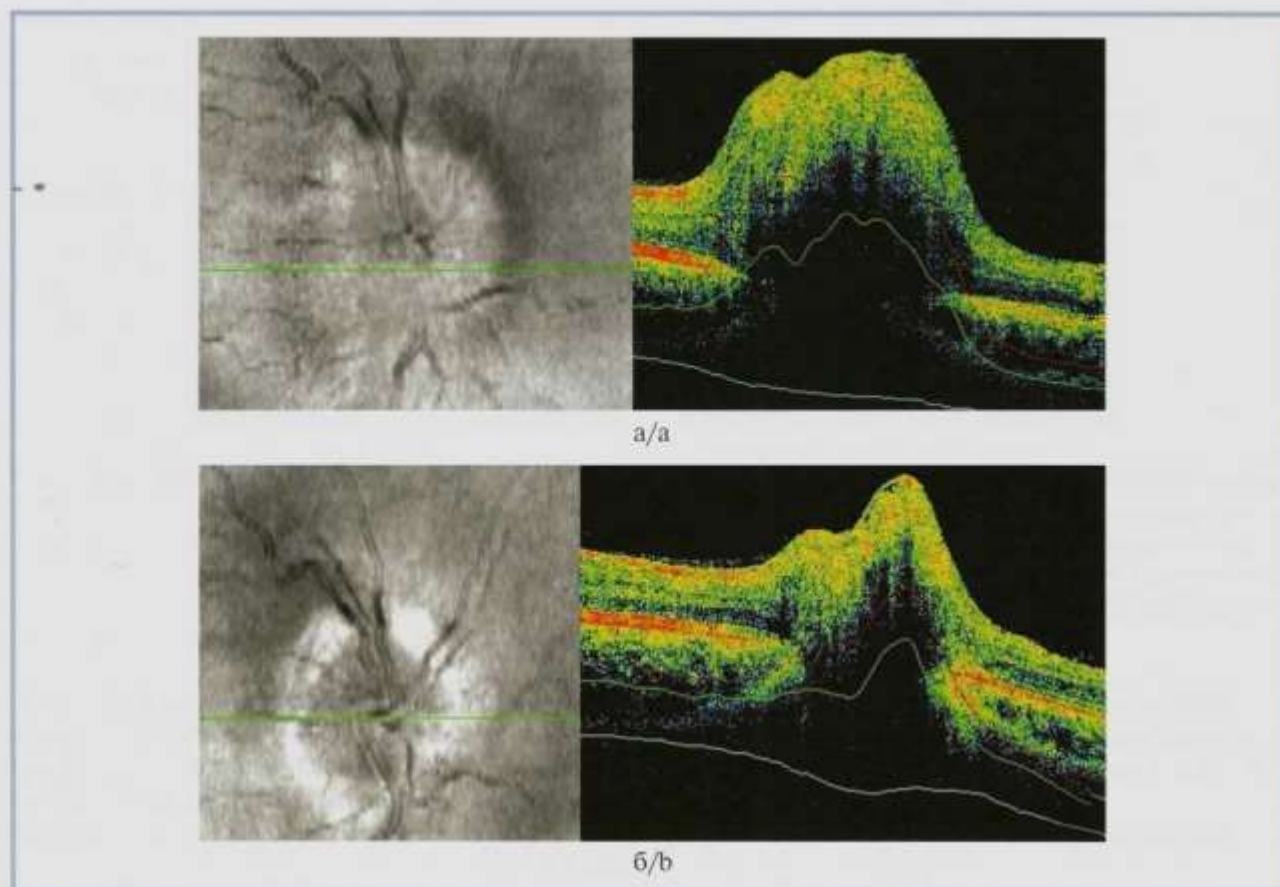


Рис. 6. ОКТ-скан в проекции ДЗН на правом глазу пациентки Р. при выписке из стационара (а) и через 11 мес консервативного лечения (б).

Отмечается положительная динамика — уменьшение отека ДЗН.

Fig. 6. OCT scan in projection of the optic nerve disc of the right eye of patient R. at the time of hospital discharge (a) and after 11 months of conservative treatment (b).

A positive trend of optic disc edema receding is observed.

увеличиваются при существовании отека ДЗН свыше полугода [4].

Мы наблюдали пациентку Р. в течение года, выполняя ОКТ-мониторинг с использованием прибора RTVue-100 (Optovue Inc., США). Проводились следующие виды сканирования: построение трехмерного изображения зрительного нерва (3D Disk), анализ толщины слоя нервных волокон головки оптического нерва (ONH), анализ толщины и показателей потерь комплекса ганглиозных клеток (CGC) в области макулы.

Режим 3D Disk позволяет визуально контролировать объем ДЗН в ходе проводимого лечения. В течение 11 мес лечения отмечалась медленная резорбция застойного диска на обоих глазах. Наиболее показательные результаты были зафиксированы на правом глазу (рис. 6), где изначально отек ДЗН был больше по сравнению с левым глазом.

При ONH-сканировании в начале заболевания отмечалось увеличение толщины слоя нервных волокон ДЗН, обусловленное отеком нервной ткани. В дальнейшем по мере ликвидации отека ДЗН на-

блюдалось уменьшение толщины указанного слоя, что свидетельствовало о переходе от стадии отека к стадии вторичной атрофии зрительного нерва.

Наряду с этим уже в дебюте заболевания при исследовании в режиме CGC было зарегистрировано значительное снижение толщины комплекса ганглиозных клеток в области макулы. В динамике толщина комплекса ганглиозных клеток уменьшилась, увеличились показатели фокальных и глобальных его потерь на правом глазу. Стабилизация процесса с отсутствием прогрессирующего снижения толщины комплекса ганглиозных клеток на левом глазу, возможно, связана с асимметрией ВЧД, а также со своевременностью и эффективностью проводимой терапии (консервативное лечение и люмбальная пункция).

Через год после лечения острота зрения обоих глаз составила 1,0. В поле зрения правого глаза отмечалась крупная парацентральная скотома между меридианами 120° и 60°, в поле зрения левого глаза — мелкие парацентральные скотомы в меридианах 0° и 180°. Отек ДЗН обоих глаз почти разрешился (рис. 7).



Рис. 7. Глазное дно правого (а) и левого (б) глаза пациентки Р. через год проводимого консервативного лечения.

Отмечаются разрешение отека ДЗН, побледнение диска, свидетельствующие о развитии вторичной атрофии зрительного нерва.

Fig. 7. Eye fundus of the right (a) and left (b) eyes of patient R. after one year of conservative treatment.

Resolution of the optic disc edema and disc blanching can be noted, indicating the development of secondary atrophy of the optic nerve.

Отмечено, что за время наблюдения суммарная потеря массы тела пациентки составила 2 кг, что составило 2,3% от исходного значения.

Заключение

Приведенный клинический случай указывает на необходимость чрезвычайно внимательного подхода к состояниям, сопровождающимся двусторон-

ним отеком ДЗН. Ранняя диагностика ИВЧГ и адекватная консервативная терапия обеспечивают восстановление зрительных функций у пациентов (порой медленное, но значительное), что позволяет сохранить у них трудоспособность и качество дальнейшей жизни.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Markey KA, Mollan SP, Jensen RH, Sinclair AJ. Understanding idiopathic intracranial hypertension: mechanisms, management, and future directions. *Lancet Neurol*. 2016;15:78-91. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00298-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00298-7)
2. Никифоров А.С., Гусева М.Р. *Нейроофтальмология*. Руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. Nikiforov AS, Guseva MR. *Neurooftalmologiya*. *Rukovodstvo* [Neuroophthalmology: A guide]. M.: GEOTAR-Media; 2008. (In Russ.).
3. Hoffmann J, Kreutz KM, Csapó-Schmidt C, Becker N, Kunte H, Fekonya LS, Jadan A, Wiener E. The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension. *J Headache Pain*. 2019;20:59. <https://doi.org/10.1186/s10194-019-1004-1>
4. Егорова Е.С. Факторы риска развития вторичной атрофии зрительного нерва у пациентов с идиопатической внутричерепной гипертензией. *Вестник ВГМУ*. 2016;15(3):78-83. Egorova ES. Risk factors for the optic nerve secondary atrophy development in patients with idiopathic intracranial hypertension. *Vestnik VGMU = Bulletin of VGMU*. 2016;15(3):78-83 (In Russ.).
5. Магжанов Р.В., Давлетова А.И., Бахтиярова К.З., Первушина Е.В., Туник В.Ф. Доброкачественная внутричерепная гипертензия: клинические наблюдения. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(3):53-59. Magzhanov RV, Davletova AI, Bahtiyarova KZ, Pervushina EV, Tunik VF. Benign intracranial hypertension: clinical observations. *Annaly Klinicheskoy I Eksperimental'noy Nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017;11(3):53-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.18454/ACEN.2017.3.8>
6. Bjerre P. The empty sella. A reappraisal of etiology and pathogenesis. *Acta Neurol Scand*. 1990;130:1-25.
7. Bettie AM, Trope GE. Glaucomatous optic neuropathy and field loss in primary empty sella syndrome. *Can J Ophthalmol*. 1991;26(7):377-382.
8. Jaja-Albarran A, Bayort J, De Juan M, Benito C. Spontaneous partial empty sella: A study of 41 cases. *Exp Clin Endocrinol*. 1984;83(1):63-72. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1210313>
9. Лихачев С.А., Астапенко А.В., Плешко И.В., Корбут Т.В., Антоненко А.И., Науменко Д.В., Гвиш Т.Г., Меркуль О.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия (ИВЧГ). *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2015;2(26):145. Likhachev SA, Astapenko AV, Pleshko IV, Korbut TV, Antonenko AI, Naumenko DV, Gvishch TG, Merkul OV. Idiopathic intracranial hypertension (IIH). *Nevrologiya i neirohirurgiya. Vostochnaya Evropa = Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe*. 2015;2(26):145 (In Russ.).
10. Астахов Ю.С., Степанова Е.Е., Бикмудлин В.Н. Доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri). *Клиническая офтальмология*. 2001;1:8-12. Astakhov YuS, Stepanova EE, Bikhmulin VN. Benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Klinicheskaya oftalmologiya = Clinical Ophthalmology*. 2001;1:8-12 (In Russ.).
11. Miller NR, Newman NJ. The essentials: Walsh & Hoyt's clinical neuro-ophthalmology, 5th edition. Baltimore: Williams & Wilkins; 1999;820.
12. Frisen L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(1):13-18. <https://doi.org/10.1136/jnnp.45.1.13>
13. Голеньков А.К. Значение спонтанного пульса вен сетчатки в диагностике внутричерепной гипертензии. *Офтальмологический журнал*. 1982;5(253):265-267. Golenkov AK. The value of spontaneous pulse of retinal veins in the diagnosis of intracranial hypertension. *Oftalmologicheskij zhurnal = Ophthalmological Journal*. 1982;5(253):265-267 (In Russ.).
14. Miljic D, Pekic S, Popovic V. Empty Sella. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA):

- MDText.com, Inc.; 2000 [www.endotext.org] [update 01.10.2018; cite 17.05.2020].
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532084>
15. *Нейрохирургия*. Европейское руководство: в 2 томах. Ред. Лумента Х. и др.; пер. с англ. под ред. Гудина Д.А. М.: Издательство Панфилова; БИНОМ; Лаборатория знания; 2013; 1:392.
Neurokhirurgiya. Evropeyskoye rukovodstvo [Neurosurgery. European guide]. In 2 volumes. Eds Lumenta C.B., et al. M.: Panfilov publisher; BINOM; Laboratoria znaniy; 2013; 1:392. (In Russ.).
 16. Пархоменко Е.В., Нартов С.Э., Барinov А.Н., Карпов Д.Ю., Сорокина Е.А. Проблема диагностики и лечения идиопатической внутричерепной гипертензии. *Медицинский алфавит*. 2017;2(15):5-13.
 Parkhomenko EV, Nartov SE, Barinov AN, Karpov DYU, Sorokina EA. The problem of diagnosis and treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Meditsinskij alfavit = Medical alphabet*. 2017;2(15):5-13 (In Russ.).
 17. Subramaniam S, Fletcher WA. Obesity and Weight Loss in Idiopathic Intracranial Hypertension: A Narrative Review. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(2):197-205.
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000448>
 18. Пизова Н.В. Идиопатическая внутричерепная гипертензия и место ацетазоламиды в лечении. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология*. (Прил.) 2016;1:60-64.
 Pizova NV. Idiopathic intracranial hypertension and the place of acetazolamide in treatment. *Consilium Medicum. Neurologiya i revmatologiya* (Pril.) = *Consilium Medicum. Neurology and rheumatology* (App.). 2016;1:60-64 (In Russ.).
 19. Wall M, Johnson CA, Cello KE, Zamba KD, McDermott MP, Keltner JL. Visual Field Outcomes for the Idiopathic Intracranial Hypertension Treatment Trial (IIHTT). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(3):805-812.
<https://doi.org/10.1167/jovs.15-18626>
 20. Celebisoy N, Gokcay F, Sirin H, Akyurekli O. Treatment of idiopathic intracranial hypertension: topiramate vs acetazolamide, an open-label study. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(5):322-327.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2007.00905.x>
 21. Thurtell MJ, Wall M. Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri): recognition, treatment, and ongoing management. *Curr Treat Options Neurol*. 2013;15(1):1-12.
<https://doi.org/10.1007/s11940-012-0207-4>
 22. Chatziralli I, Theodosiadis P, Theodosiadis G, Asproudis I. Perspectives on diagnosis and management of adult idiopathic intracranial hypertension. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256(7):1217-1224.
<https://doi.org/10.1007/s00417-018-3970-4>
 23. Kalyvas AV, Hughes M, Koutsarnakis C, Morris D, Liakos F, Sakas DE, Stranjalis G, Fouyas I. Efficacy, complications and cost of surgical interventions for idiopathic intracranial hypertension: a systematic review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2017;159(1):33-49.
<https://doi.org/10.1007/s00701-016-3010-2>
 24. Duggubati LC, Liu KC. Intracranial venous sinus stenting: a review of idiopathic intracranial hypertension and expanding indications. *Cureus*. 2019;11(2):e4008.
<https://doi.org/10.7759/cureus.4008>
 25. Spitze A, Lam P, Al-Zubidi N, Yalamanchili S, Lee AG. Controversies: Optic nerve sheath fenestration versus shunt placement for the treatment of idiopathic intracranial hypertension. *Indian J Ophthalmol*. 2014;62(10):1015-1021.
<https://doi.org/10.4103/0301-4738.146012>
 26. Albrecht P, Blasberg C, Ringelstein M, Müller AK, Finis D, Guthoff R, Kadas EM, Lagreze W, Aktas O, Hartung HP, Paul F, Brandt AU, Methner A. Optical coherence tomography for the diagnosis and monitoring of idiopathic intracranial hypertension. *J Neurol*. 2017;264(7):1370-1380.
<https://doi.org/10.1007/s00415-017-8532-x>
 27. Goldhagen BE, Bhutti MT, Srinivasan PP, Chiu SJ, Farsiu S, El-Dairi MA. Retinal Atrophy in Eyes With Resolved Papilledema Detected by Optical Coherence Tomography. *J Neuroophthalmol*. 2015;35(2):122-126.
<https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000210>

Поступила 15.09.2020

Received 15.09.2020

Принята к печати 14.12.2020

Accepted 14.12.2020

Болезнь Бехчета и увеит

© И.Ю. РАЗУМОВА¹, А.А. ГОДЗЕНКО²

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Данный обзор посвящен болезни Бехчета — достаточно редко встречающемуся на постсоветском пространстве много-симптомному и достаточно тяжелому аутовоспалительному заболеванию, а также одному из трех наиболее частых его проявлений — увеиту.

Ключевые слова: болезнь Бехчета (ББ), увеиты.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Разумова И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>

Годзенко А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-5443-6045>

Автор, ответственный за переписку: Разумова И.Ю. — e-mail: torazumova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Разумова И.Ю., Годзенко А.А. Болезнь Бехчета и увеит. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):130–137.
<https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051130>

Behçet's disease and uveitis

© I.YU. RAZUMOVA¹, A.A. GODZENKO²

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

This literature review is dedicated to the Behçet's disease — a multi-symptom, severe autoimmune condition, relatively rare among the population of the former Soviet republics, and to one of its three most frequent manifestations — uveitis.

Keywords: Behçet's disease, uveitis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Razumova I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0003-2982-7418>

Godzenko A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-5443-6045>

Corresponding author: Razumova I.Yu. — e-mail: torazumova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Razumova IYu, Godzenko AA. Behçet's disease and uveitis. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):130–137. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051130>

Болезнь Бехчета (ББ), согласно последним научным представлениям, является аутоантиген-опосредованным аутовоспалительным заболеванием неизвестной этиологии, которое характеризуется мульти-системным васкулитом, рецидивирующим течением язвенного процесса в ротовой полости и на гениталиях, частым поражением глаз, суставов, желудочно-кишечного тракта, нервной и сердечно-сосудистой систем [1]. Заболевание встречается преимущественно в странах Центральной и Восточной Азии, Средиземноморского побережья (по ходу Великого шелкового пути).

В соответствии с современной классификацией, принятой на конференции в Чепел-Хилле в 2012 г., ББ относят к группе системных васкулитов без преобладающего типа сосудистого поражения (васкулит с переменным диаметром пораженных сосудов) [2]. Заболевание впервые было выделено в отдельную нозологическую форму в 1917 г. турецким дерматологом Хулуси Бехчетом, который описал классическую триаду симптомов — увеит, афтозный стоматит и язвенное поражение гениталий, но впервые этот симптомокомплекс был описан еще Гиппократом в V в. до н.э. В связи с полиморфизмом симптомов

и вариабельностью их сочетаний Европейская антиревматическая лига (European League Against Rheumatism, EULAR) в 2018 г. рекомендовала заменить термин «болезнь Бехчета» на «синдром Бехчета» [3].

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез ББ до настоящего времени остаются до конца не изученными. Предполагают влияние различных этиологических факторов, таких как бактериальная и вирусная инфекции, гормональные нарушения, нарушения врожденного (innate) и приобретенного (адаптивного) иммунитета, стресс и загрязнение окружающей среды, а также нарушения микробиома ротовой полости и желудочно-кишечного тракта.

Предполагается, что в патогенезе ББ ключевую роль играет аутоиммунный каскад, поддерживающий сигналы от поврежденных клеток организма, вследствие чего развивается гиперреакция иммунной системы на внешние стимулы, что ведет к неконтролируемой активации приобретенного иммунитета с нарушением функции Т-лимфоцитов и антигенпрезентирующих клеток [4–8].

Генетически обусловленная природа болезни подтверждается определенным географическим распространением, семейной агрегацией, ассоциацией с генами комплекса гистосовместимости и другими генами.

Хорошо известна ассоциация ББ с антигеном гистосовместимости HLA-B51, частота выявления которого при этом заболевании, по разным данным, составляет от 40 до 80%, причем достоверно чаще этот антиген выявляют у мужчин с тяжелым поражением глаз и неврологическими нарушениями.

Из других генов HLA-комплекса определенное значение в развитии болезни может играть ген *MIC-A*. Он отличается высоким полиморфизмом и часто выявляется у пациентов с другими иммуновоспалительными заболеваниями, в том числе спондилоартритами (СпА). Этот факт интересен в контексте давно известных клинических перекрестов между ББ и СпА, которые нередко создают диагностические трудности. Общие клинические признаки ББ и СпА в свое время послужили причиной включения этого заболевания в группу СпА. Следует отметить, что примерно у 6% пациентов с ББ с поражением глаз выявляют сочетание антигенов HLA-B5(51) и ассоциированного со СпА HLA-B27, которое, вероятно, может лежать в основе перекрестной клинической симптоматики [9–12].

Определенный интерес представляют также отдельные гены, не относящиеся к HLA-комплексу, — гены, кодирующие синтез ряда цитокинов, факторов роста, молекул адгезии. Некоторые из них также являются общими для ББ и СпА: аминопептидаза эндоплазматического ретикулума (ERAP1), ген рецептора интерлейкина-23 (ИЛ-23R) [13, 14].

Сообщалось также и о других генетических ассоциациях при ББ, в том числе с генами KIR-комплекса (иммуноглобулиноподобный рецептор клеток-киллеров), полиморфизмы генов ИЛ-37, ИЛ-18, лептина [15, 16].

ББ относится к иммуновоспалительным заболеваниям, связанным с дисбалансом как врожденного, так и приобретенного иммунитета и с активацией Т-лимфоцитов-хелперов 1-го типа (Th-1). Роль Th1-звена иммунного ответа при ББ подтверждалась повышенной экспрессией интерферона- γ , ИЛ-2, фактора некроза опухоли- α (ФНО- α), ИЛ-1 α , -6, -12, -13, -15 и других провоспалительных цитокинов. Существуют доказательства важной роли в развитии ББ повышения уровня цитокинов, ассоциирующихся с Th17, в частности ИЛ-17, ИЛ-23, которые имеют значение как в инициации, так и в поддержании воспалительной реакции [17].

Определенную роль в патогенезе ББ играет сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). В одном из недавних исследований оценивали уровни VEGF и растворимого рецептора к VEGF (sVEGFR-1) у больных ББ с тяжелыми органными поражениями и сосудистыми нарушениями [18].

Оказалось, что сывороточные уровни VEGF и sVEGFR-1, а также соотношение VEGF/sVEGFR-1 были достоверно выше у пациентов с ББ в сравнении с контрольной группой, что подтвердило значение этого фактора в развитии тромбозов при ББ.

Для выявления новых серологических биомаркеров, ассоциированных с ББ, Y. Cheng и соавт. [19] было выполнено исследование протеомного профиля циркулирующих иммунных комплексов в сыворотке крови пациентов с ББ.

Исследование циркулирующих иммунных комплексов, выделенных из сыворотки крови пациентов с ББ, с применением масс-спектрометрии позволило идентифицировать по крайней мере 17 потенциальных антигенов, ассоциированных с ББ. Один из выделенных белков — антитела к тубулину-1 — выявляли при ББ с чувствительностью и специфичностью 61,36 и 88,4% соответственно. Дальнейший анализ показал, что антитубулин-1с ассоциирован с риском развития тромбозов глубоких вен и узловой эритемой.

В другом исследовании, касающемся роли антигенов и антител при ББ, исследовали антитела класса IgM к альфа-енолазе (AAEA) (гликолитический фермент, содержащийся во многих тканях человека), их возможную ассоциацию с клиническими проявлениями ББ и воспалительной активностью [20].

Высокий уровень IgM AAEA достоверно чаще наблюдали у пациентов с ББ в сравнении с энтеропатическими СпА и здоровыми людьми и достоверно чаще при высокой активности ББ в сравнении с неактивным заболеванием. Эти данные подтверждают предположение о том, что альфа-енолаза может быть

одним из ключевых таргетных антигенов, ассоциированным с активностью болезни, слизисто-кожными и скелетно-мышечными проявлениями.

Обсуждались роль других биологически активных молекул — хемокинов и их рецепторов, а также растворимого CD4-лиганда (sCD40L) — в развитии ББ и их ассоциация с активностью и клиническими проявлениями болезни [21].

В исследовании S.F. Perazzio и соавт. [22] было показано, что уровни рецепторов CD40L в плазме крови были значительно выше у пациентов с ББ в сравнении с контрольной группой, что позволило предположить роль пути CD40 — CD40L в инициации патологического процесса у больных ББ. Предполагают, что CD40L, наряду с Toll-подобными рецепторами (TLR), компонентами других рецепторов с различными лигандами, участвуют в высвобождении внеклеточных ловушек нейтрофилов (neutrophil extracellular traps, NET). NET представляют собой сети внеклеточных волокон, в основном состоящих из ДНК нейтрофилов. Активация и высвобождение NET или NETоз в организме человека играет как физиологическую (защитную), так и патологическую роль, связанную с процессами воспаления и тромбообразования, которые наблюдают в том числе при ББ.

Определенное значение в патогенезе ББ придавали белкам теплового шока (heat shock protein, HSP). Экспрессия этих белков активируется при повышении температуры и других клеточных стрессах. В физиологических условиях они выполняют функцию защиты от бактерий, а также ответственны за формирование полноценной структуры белка (фолдинг). Иммунная гиперреактивность в ответ на HSP, который становится повреждающим сигналом для иммунной системы, с дальнейшей активацией звеньев Т- и В-клеточного иммунитета, высвобождением провоспалительных цитокинов может рассматриваться как часть антимикробной или иной защиты организма. Роль HSP в патогенезе глазных проявлений ББ подтверждалась на животных моделях увеита, которые удавалось купировать введением компонентов HSP [23].

Под действием лимфоцитов происходит активация эндотелиальных клеток и нейтрофилов, которые, в свою очередь, демонстрируют повышенную фагоцитарную активность, хемотаксис, продуцируют свободные радикалы и лизосомальные ферменты.

Что касается непосредственной роли инфекционных агентов в развитии болезни, то, несмотря на многолетнюю (более 80 лет) историю изучения этого вопроса, истинная роль бактерий и вирусов в развитии ББ остается неясной [24–28].

Клиническая картина и диагностика

В силу отсутствия каких-либо специфических лабораторных маркеров ББ ключевую роль в по-

становке диагноза играют клинические проявления заболевания. В течение длительного времени использовались критерии, разработанные в 1990 г. Международной группой по изучению болезни Бехчета (International Study Group for Behçet's Disease, ISGBD). В 2014 г. разработаны новые критерии ББ, основанные на балльной оценке клинических признаков (см. таблицу).

В соответствии с этими критериями заболевание может быть классифицировано как ББ при сумме баллов ≥ 4 . При этом тест патергии не является обязательным и не учитывается при первичном подсчете баллов. Тем не менее, если этот тест выполнен и оказался положительным, может быть добавлен один дополнительный балл [29, 30].

Особенности клинических проявлений ББ могут существенно различаться у разных пациентов. Общим для всех признаком является чередование периодов обострений и ремиссий заболевания, приводящих к постепенному развитию необратимых изменений в пораженных органах и тканях [31].

Поражение слизистых оболочек — наиболее характерный клинический признак ББ, который развивается у абсолютного большинства пациентов. При этом афтозный стоматит в 47–86% случаев служит первым проявлением заболевания, которое может за несколько лет предшествовать проявлениям других симптомов [32].

Другое классическое проявление ББ — образование генитальных язв, по внешнему виду и характеру течения сходных с язвами слизистой оболочки полости рта [33, 34].

Поражение кожи при ББ может проявляться в виде папулопустулезных высыпаний, узловатой эритемы, тромбофлебита и др. Папулопустулезные высыпания относятся к распространенным кожным проявлениям ББ, их частота выше у пациентов с положительным тестом патергии и поражением суставов [35, 36].

Несмотря на высокую частоту поражения слизистых оболочек и кожи, прогноз заболевания зависит от других клинических проявлений — вовлечения сердечно-сосудистой и нервной систем, желудочно-кишечного тракта и органа зрения. Поражение кишечника при ББ необходимо дифференцировать

Критерии болезни Бехчета (ISGBD, 2014)

Criteria of the Behçet's disease (ISGBD, 2014)

Признак	Баллы
Афтозный стоматит	2
Язвы гениталий	2
Поражение глаз	2
Поражение кожи	1
Неврологические проявления	1
Сосудистые проявления	1
Положительный тест патергии	1

с частыми и длительными обострениями (три-четыре обострения в год продолжительностью в среднем до 1 мес), характерное для увеита при ББ, способствует развитию осложнений: атрофических изменений радужной оболочки, задних или передних синехий, осложненной катаракты (которая может быть в том числе следствием проводимого лечения), вторичной глаукомы, дистрофии сетчатки, макулярной дистрофии и атрофии зрительного нерва.

Лечение

В соответствии с рекомендациями EULAR 2018 г., для оптимального ведения пациентов с ББ необходим мультидисциплинарный подход, лечение увеита требует тесного сотрудничества офтальмолога и ревматолога [3].

Целью лечения поражений органа зрения при данном заболевании, как и лечения ББ в целом, является достижение и поддержание клинической ремиссии, что обеспечивает стабилизацию функциональных возможностей пациента, сохранение его качества жизни и трудоспособности.

Объем лечебных мероприятий при увеите зависит от локализации воспаления (передний, задний отрезок глаза либо панувеит), выраженности воспалительной реакции в структурах глаза, факторов неблагоприятного прогноза. Лечение изолированного переднего увеита в отдельных случаях может проводиться топическими глюкокортикоидами (ГК) в сочетании с циклоплегическими агентами. Пара- или ретробульбарные инъекции ГК позволяют быстро купировать воспаление в патологическом очаге. Однако при тяжелом течении заболевания и при наличии факторов неблагоприятного прогноза (молодой возраст, мужской пол, ранний дебют) показано назначение системной иммуносупрессивной терапии.

Для таких пациентов нужно рассматривать терапию циклоспорином А в дозе 2–5 мг/кг в сутки или азатиоприном 100–200 мг/сут.

Вовлечение задних отделов глаза при ББ требует обязательного назначения системной иммуносупрессивной терапии азатиоприном, циклоспорином А, интерфероном- α или ингибиторами ФНО- α . Результаты рандомизированных контролируемых исследований подтверждают высокую эффективность этих препаратов в отношении сохранения остроты зрения и профилактики рецидивов [54, 55].

Для быстрого купирования воспаления показано системное применение ГК (преднизолон в дозе 1 мг/кг массы тела в день в течение месяца с последующим снижением дозы). Для лечения задних, периферических и генерализованных увеитов с 80-х годов XX в. в офтальмологии используют пульс-терапию: трехкратное внутривенное капельное введение 500–1000 мг метилпреднизолона с последующим переходом на поддерживающие дозы ГК. При этом

в рекомендациях по ведению пациентов с ББ подчеркивается, что системные ГК должны назначаться не в виде монотерапии, а только в комбинации с иммуносупрессантами.

Имеются данные об успешном применении экстракорпоральных методов (гемосорбции и плазмафереза в комбинации с пульс-терапией ГК) в лечении аутоиммунных воспалительных заболеваний глаз, в том числе и при ББ с тяжелым фармакорезистентным течением заболевания. Клинико-лабораторные, морфометрические и биохимические исследования показали эффективность гемосорбции при купировании острого воспалительного процесса и стабилизирующее воздействие этих методов на эпителиальные ткани глаза, иммунную активность, а также на системные проявления основного заболевания [56–58].

При развитии у пациента макулярного отека вследствие окклюзии центральной вены сетчатки, по данным исследования А.В. Шеланковой и соавт. [59], эффективным является интравитриальное введение антиангиогенных (анти-VEGF) препаратов.

В связи с центральной ролью ФНО- α в развитии воспаления, которая была продемонстрирована в ряде лабораторных исследований на животных моделях (повышение уровня ФНО- α в сыворотке крови и внутриглазной жидкости), возникло предположение о том, что блокирование активности ФНО- α может оказаться эффективным в терапии увеита, ассоциированного с аутоиммунными заболеваниями; это нашло подтверждение и в клинической практике. Ингибиторы ФНО- α в значительной степени изменили подходы к лечению широкого спектра иммуновоспалительных заболеваний, в том числе ассоциированных с увеитом [60].

Ингибиторы ФНО- α при ББ с тяжелыми формами увеита применяются уже два десятилетия. Моноклональные антитела к ФНО- α (инфликсимаб, адалимумаб) оказались высокоэффективными в лечении глазных проявлений ББ, в том числе при длительном применении [61–66]. В 2017 г. адалимумаб официально одобрен Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Европейским агентством лекарственных средств (European Medicines Evaluation Agency, EMEA) для лечения неинфекционного увеита.

Важно, что своевременное назначение ингибиторов ФНО- α позволяет использовать более низкие дозы ГК («стероидосберегающий эффект»), что уменьшает риск развития ассоциированных с ГК осложнений.

Определенные надежды возлагали и на антиинтерлейкиновые препараты: гевокизумаб, канакинумаб (ингибиторы ИЛ-1), секукинумаб (ингибитор ИЛ-17).

Секукинумаб не продемонстрировал эффекта в лечении увеита при ББ: по результатам рандомизи-

рованного контролируемого исследования III фазы с участием 118 пациентов с ББ и увеитом, назначение секукинумаба в дозе 300 мг не привело к снижению частоты рецидивов увеита и уменьшению количества воспалительных клеток в стекловидном теле. В настоящее время секукинумаб не используется для лечения увеита при ББ [67].

В обсервационное ретроспективное исследование по оценке ингибиторов ИЛ-1 анакинры и канакинумаба было включено 19 пациентов (31 глаз) с ББ и увеитом [68]. Пациенты могли получать ингибиторы ИЛ-1 в виде монотерапии либо в комбинации с синтетическими базисными противовоспалительными препаратами или ГК, среди них были как «бионаивные» пациенты, так и получавшие ранее ингибиторы ФНО- α . Через 12 мес лечения частота обострений увеита снизилась с 200 до 49 эпизодов на 100 пациенто-лет. Также к 12-му месяцу лечения достоверно снизилась частота ретинальных васкулитов (по данным флюоресцентной ангиографии) и доза применяемых системно ГК. При этом значимых различий между результатами лечения ингибиторами ИЛ-1 и генно-инженерными биологическими препаратами в качестве средств первой или второй линии терапии выявлено не было. Результаты исследования позволили авторам сделать вывод об эффективности ингибиторов ИЛ-1 в лечении увеита, связанного с ББ. Однако это исследование было открытым, ретроспективным, с небольшим количеством пациентов.

Неоднозначны представленные в 2018 г. результаты рандомизированного двойного слепого плацебоконтролируемого исследования по оценке эффективности гевокизумаба у пациентов с ББ и увеитом (исследование EYEGUARD) [69]. Гевокизумаб назначали в дозе 60 мг подкожно 1 раз в 4 нед в сравнении с плацебо на фоне снижения дозы ГК. Препарат уменьшал выраженность воспаления в структурах

глаза, в том числе макулярный отек, оказывал стероидосберегающий эффект, что в целом позитивно влияло на остроту зрения, однако достоверно не отражалось на развитии обострений увеита. Таким образом, первичная конечная точка исследования не была достигнута.

В настоящее время ингибиторы ИЛ-1 не включены в рекомендации по лечению увеита при ББ. По-видимому, требуются дальнейшие исследования для определения возможности применения этих препаратов у данной категории пациентов.

Заключение

ББ — заболевание с чрезвычайно широким фенотипом, многообразием вариантов течения и клинических проявлений, для которого характерно мультиорганное поражение. Ряд характеристик определяют своеобразность и даже уникальность этой болезни. С одной стороны, ББ — васкулит с варибельным поражением сосудов разного калибра и локализации, с интра- и периваскулярным воспалением, с другой — имеются явные клинико-генетические параллели со СпА, воспалительными заболеваниями кишечника. Сочетание и выраженность симптомов широко варьируют у разных пациентов и могут зависеть от их пола и этнической принадлежности. Поражение глаз — одно из определяющих прогноз и тактику лечения проявлений ББ. Своевременная диагностика и адекватное лечение увеита способствуют предотвращению обострений и необратимых изменений. Современные врачи имеют в своем распоряжении достаточно целый арсенал лекарственных препаратов, тем не менее прогноз у пациентов с увеитом при ББ продолжает оставаться серьезным.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zeidan MJ, Soudoun D, Garrido M, Klatzmann D, Six A, Cacoub P. Behcet's disease pathophysiology: a contemporary review. *Auto Immun Highlights*. 2016;7(1):4. <https://doi.org/10.1007/s13317-016-0074-7>
- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, Flores-Suarez LF, Cross WL, Guillevin L, Yagen ES, Garrido M, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum*. 2013;65(1):1-11. <https://doi.org/10.1002/art.37715>
- Hatemi G, Christensen R, Bang D, Bodaghi B, Celic AF, Fortune F, Gaudric J, Gul A, Kotter I. 2018 update of the EULAR recommendation for the management of Behcet's syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2018;77:808-818. <https://doi.org/10.1093/annrheumdis-2018-23225>
- Davatchi F, Chams-Davatchi C, Stams H, Shuhaimi F, Nadjai A, Akhlaghi M, Faezi T, Ghodsi Z, et al. Behcet's disease: epidemiology, etiology and clinical manifestations, and diagnosis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2017;13(1):57-65. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2016.1205486>
- Hatemi G, Seyahi E, Fresco I, Talarico R, Yamuryudan V. One year in review Behcet's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2016;34(suppl 102):10-22.
- Lehner T. The role of heat shock protein, microbial and autoimmune agent in the etiology of Behcet's disease. *Int Rev Immunol*. 1997;14(1):21-32. <https://doi.org/10.3109/08830189709116842>
- Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002;296(5566):301-305. <https://doi.org/10.1126/science.1071059>
- Consolandi C, Turrioni S, Entini G, Severgnini M, Fiori J, Peano C, et al. Behcet's syndrome patients exhibit specific microbiome signature. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):369-376. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.11.009>
- Голоева Р.Г., Алекберова З.С., Гусева И.А., Крылов М.Ю. Болезнь Бехчета и ассоциация с антигеном HLA-B5 (обзор литературы и собственные наблюдения). *Терапевтический архив*. 2010;(5):45-50. Goloeva RG, Alekberova ZS, Guseva IA, Krilov MYu. Behcet's disease and association with antigen HLA-B5 (review of literature and own data). *Terapevticheskiy arkhiv*. 2010;(5):45-50 (In Russ.).
- Mc Gonagle D, Aydin SZ, Gul A, Mahr A, Direskeneli H. MHC-1-opathology-unified concept for spondyloarthritis and Behcet's disease. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(12):731-740. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2015.147>

11. Радимова И.Ю., Годзенко А.А., Гусева И.А., Воробьева О.К. Увеиты и их ассоциация с антигенами гистосовместимости класса I. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(5):11-15.
Radimova IYu, Godzenko AA, Guseva IA, Vorob'eva OK. Uveitis-associated HLA class I histocompatibility antigens. *Vestnik oftalmologii*. 2017;133(5):11-15 (In Russ.).
<https://doi.org/10.1716/oftalma2017133511-15>
12. Алекберова З.С., Дубинина Т.В., Голоева Р.Г., Агафонов Е.М., Лила А.М. Сочетание болезни Бехчета с аксиальным спондилоартритом: собственные наблюдения. *Научно-практическая ревматология*. 2019;57(5):528-531.
Alekbekova ZS, Dubinina TV, Goloeva RG, Agafonova EM, Lila AM. Behcet's disease concurrent with axial spondyloarthritis: the authors' own observations. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2019;57(5):528-531. (In Russ.).
<https://doi.org/10.14412/1995-4484-2019-528-531>
13. Kirino Y, Bertias G, Ishigatsubo Y, Mizuki N, Tugal-Turkun I, Seyahi E, Ozyazgan Y, Sacli FS, Erer B, Inoko H, Emrence Z, Cakar A, Abaci N, et al. Genome-wide association analysis identifies new susceptibility loci for Behcet's disease and epistasis between HLA-B51 and ERAP1. *Nat Genet*. 2013;45(2):202-207.
<https://doi.org/10.1038/ng.2520>
14. Kang EH, Kim S, Park MY, Choi JY, Choi IA, Kim MJ, Ha YJ, Lee EY, Lee YJ, Lee EB, Kang C, Song YW. Behcet's disease risk association fine-mapped on the IL23R-IL12RB2 intergenic region in Koreans. *Arthritis Res Ther*. 2017;19(1):227.
<https://doi.org/10.1186/s13075-017-1435-5>
15. Cuesta-Núñez Á, Montes-Cano MA, García-Lozano JR, Ortego-Centeno N, García-Hernández FJ, Espinosa G, Graña-Gil G, Sánchez-Bursón J, Juliá MR, Solans R, Blanco R, Barnosí-Marin AC, Gómez de la Torre R, Fanlo P, Rodríguez-Carballera M, Rodríguez-Rodríguez L, et al. Association of Functional Polymorphisms of KIR3DL1/DS1 With Behcet's Disease. *Front Immunol*. 2019;10:2755.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.02755>
16. Özgüçlü S, Duman T, Ateş FSO, Küçükşahin O, Çolak S, Ölmez Ü. Serum interleukin-37 level and interleukin-37 gene polymorphism in patients with Behcet disease. *Clin Rheumatol*. 2019;38(2):495-502.
<https://doi.org/10.1007/s10067-018-4288-7>
17. Guedes MC, Borrego LM, Proença RD. Role of interleukin-17 in uveitis. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(9):628-634.
<https://doi.org/10.4103/0301-4738.194339>
18. Sertoglu E, Omma A, Yucel C, Colak S, Sandikci SC, Ozgurtas T. The relationship of serum VEGF and sVEGFR-1 levels with vascular involvement in patients with Behcet's disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2018;78(6):443-449.
<https://doi.org/10.1080/00365513.2018.1488179>
19. Cheng Y, Zhao X, Chen Y, Li Y, Jia R, Zhu L, Huang C, Sun X, Deng H, Li Z. Circulating immune complex analysis identified anti-tubulin- α -1c as an inflammation associated autoantibody with promising diagnostic value for Behcet's Disease. *PLoS One*. 2018;13(6):e0199047.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199047>
20. Prado LL, Gonçalves CR, Viana VT, Saad CGS, Bonfa E. Anti-alpha-enolase antibodies in Behcet's disease: a marker of mucocutaneous and articular disease activity? *Clin Exp Rheumatol*. 2018;36(6 suppl 115):28-32.
21. Lee SJ, Kang SE, Kang EH, Choi BY, Mazek-Hammersman K, Syed J, Zhan Y, Neff-Philip K, Park JK, et al. CXCL10/CXCR3 axis is associated with disease activity and the development of mucocutaneous lesions in patients with Behcet's disease. *Sci Rep*. 2017;7:14720.
<https://doi.org/10.1038/s41598-017-15189-9>
22. Perizzio SF, Socero-Pereira PV, Dos Santos VC, de Brito MV, Salu B, Oliva MLU, Stevens AM, de Souza AVS, et al. Soluble CD40L is associated with increased oxidative burst and neutrophil extracellular trap release in Behcet's disease. *Arthritis Res Ther*. 2017;19:235.
<https://doi.org/10.1186/s13075-017-1443-5>
23. Direskeneli H, Saruhan-Direskeneli G. The role of heat shock proteins in Behcet's disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2003;21(4 suppl 30):44-48.
24. Salmaninejad A, Zamani MR, Shabgah AG, Hosseini S, Mollaei F, Hosseini N, Sahebkar A. Behcet's Disease: An immunogenetic perspective. *J Cell Physiol*. 2019;234(6):8055-8074.
<https://doi.org/10.1002/jcp.27576>
25. De Menthon M, Lavalley MP, Madini C, Guillemin L, Mahr A. HLA-B51/B5 and the risk of Behcet's disease: a systematic review and meta-analysis of case-control genetic association studies. *Arthritis Rheum*. 2009;61(10):1287-1296.
<https://doi.org/10.1002/art.24642>
26. Kaya T. Genetics of Behcet's Disease. *Pathol Res Int*. 2012;912589-6.
<https://doi.org/10.1155/2012/912589>
27. Maidini C, Lavalley MP, Cheminant M, de Monton M, Mahr A. Relationships of HLA-B51 or B5 genotype with Behcet's disease clinical characteristics: systematic review and meta-analyses of observational studies. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):887-900.
<https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker428>
28. Demirseren D, Ceylan G, Akoglu G, Emre S, Erten S, Arifin A, Metin A. HLA-B51 Subtypes in Turkish patients with Behcet's disease and their correlation with clinical manifestations. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):4788-4796.
<https://doi.org/10.4238/2014.july.28>
29. Davatchi F, Assaad-Khalil S, Calamia KT, Shahram F, Nadjli A, Shams H, et al. The International Criteria for Behcet's Disease (ISBD): a collaborative study of 27 countries on the sensitivity and specificity of the new criteria. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(3):338-347.
<https://doi.org/10.1007/s10067-011-1694-5>
30. Davatchi F, Sodeghi Abdollahi B, Chams-Davatchi C, Shahram F, Shams H, Nadjli A, Faezi T, et al. The saga of diagnostic classification criteria in Behcet's disease. *Int J Rheum Dis*. 2015;18(6):594-605.
<https://doi.org/10.1111/1756-185X.62520>
31. Kump H, Moeller KI, Reed GF, Kurup SK, Nussenblatt RB, Levy-Clarke GA. Behcet's disease: comparing 3 decades of response at the National Eye Institute. *Can J Ophthalmol*. 2008;43(4):468-472.
<https://doi.org/10.3129/08-080>
32. Alpsoy E, Donmez L, Bacanli A, Apaydin CS, Butun B. Review of the chronology of clinical manifestations in 60 patients with Behcet's disease. *Dermatology*. 2003;207(4):354-356.
<https://doi.org/10.1159/000074113>
33. Bas Y, Seckin HY, Kalkan G, Takci Z, Onder Y, Citil R, Demir S, Sahin S. Investigation of Behcet's disease and recurrent aphthous stomatitis frequency the highest prevalence in Turkey. *Balkan Med J*. 2016;33(4):390-395.
<https://doi.org/10.5152/balkanmedj.2016.15101>
34. Alpsoy E, Zouboulis CC, Ehrlich GE. Mucocutaneous lesions of Behcet's disease. *Yonsei Med J*. 2007;48(4):573-585.
<https://doi.org/10.3349/ymj.2007.48.4.573>
35. Ergun T, Gurbuz O, Dogusoy G, Mat C, Yazici H. Histopathologic features of the spontaneous pustular lesions of Behcet's syndrome. *Int J Dermatol*. 1998;37(3):194-196.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00276.x>
36. Kim B, LeBoit PE. Histopathologic features of erythema nodosum-like lesions in Behcet's disease: a comparison with erythema nodosum focusing on the role of vasculitis. *Am J Dermatopathol*. 2000;22(5):379-390.
<https://doi.org/10.1097/00000372-200010000-00006>
37. Hatemi I, Esatoglu SN, Hatemi G, Erzin Y, Yazici H, Celik AF. Characteristics, treatment, and long-term outcome gastrointestinal involvement in Behcet's syndrome. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e3348.
<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003348>
38. Noel N, Bernard R, Wechsler B, Resche-Rigon V, Depaz P, Thi Huong Boutin D, et al. Long-term outcome of neuro-Behcet's disease. *Arthritis Rheum*. 2014;66(5):1306-1314.
<https://doi.org/10.1002/art.38351>
39. Kidd D. Neurological complications of Behcet's syndrome. *J Neurol*. 2017;264(4 suppl 84):9.
<https://doi.org/10.1007/s00415-017-8436-9>
40. Leiba M, Sefigsohn U, Sidi Y, Harats D, Sela BA, Griffin JH, Livneh A, Rosenberg N, Celenter I, Cur H, Ehrenfeld M. Thrombophilic factors are not the leading cause of thrombosis in Behcet's disease. *Ann Rheum Dis*. 2004;63(11):1445-1449.
<https://doi.org/10.1136/ard.2003.014241>
41. Seyahi E, Yurdakul S. Behcet's Syndrome and Thrombosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2011;3(1):e2011026.
<https://doi.org/10.4084/MJHID.2011.026>
42. Ryu HJ, Seo MR, Choi HJ, Baek HS. Clinical Phenotypes of Korean patients with Behcet's disease according to gender, age at onset, and HLA-B51. *Korean J Intern Med*. 2018;33(5):1025-1031.
<https://doi.org/10.3904/kjim.2016.202>
43. Yavuz S, Akdeniz T, Hancez V, Bicakcidile M, Can M, Yanikkaya-Demirel G. Dual effects of testosterone in Behcet's disease: implications for the role in disease pathogenesis. *Genes Immun*. 2016;17(6):335-341.
<https://doi.org/10.1038/gene.2016.28>
44. Ozdal PC. Behcet's Uveitis: Current Diagnostic and Therapeutic Approach. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(3):169-182.
<https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2019.60308>
45. Ozyazgan Y, Ucar D, Hatemi G, Yazici Y. Ocular Involvement of Behcet's Syndrome: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015;49(3):298-306.
<https://doi.org/10.1007/s12016-014-8425-z>

46. Cunningham ET Jr, Tugal-Tutkun I, Khairallah M, Okada A, Bodaghi B, Zeirhut M. Behcet's Uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):2-6. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1279840>
47. Ksiaz A, Abroug N, Kechida M, Zina S, Selliti B, Khochali S, Attia S, Khairallah M. Eye and Behcet's disease. *J Fr Ophthalmol*. 2019;42(6):626-641. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2018.09.027>
48. Tugal-Tutkun I, Ona S, Altan-Yaycioglu R, Altunbas HH, Urgahcioglu M. Uveitis in Behcet's disease: analysis of 880 patients. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):373-380. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.03.022>
49. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Михайлова М.А., Плихова А.А., Нуриева Н.М., Фомин А.В. Изменения центральной зоны макулы при ретинальных венозных окклюзиях по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(5):16-22. Budzinskaya MV, Shelankova AV, Mikhaylova MA, Plyukhova AA, Nuriyeva NM, Fomin AV. Analysis of changes in central macular thickness based on optical coherence tomography angiography findings in retinal vein occlusion. *Vestnik oftalmologii*. 2016;132(5):16-22 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132515-22>
50. Tugal-Tutkun I, Ozdal PC, Oray M, Onal S. Review for diagnosis of the year: Multimodal imaging Behcet's uveitis. *Ocul Immunol Inflamm*. 2017;25(1):7-19. <https://doi.org/10.1080/09273948.2016.1205100>
51. Шпак Н.И. К вопросу о клинике и лечении болезни Бехчета. *Офтальмологический журнал*. 1977;(7):522-525. Shpak NI. To a question of clinic and treatment of Behcet's disease. *Oftalmologicheskii zhurnal*. 1977;(7):522-525 (In Russ.).
52. Нугуманова А.М., Самойлов А.Н. Клинический случай болезни Бехчета в практике офтальмолога. *Практическая медицина*. 2012;4(59):128-130. Nugumanova AM, Samoilov AN. A clinical case of Behcet's disease in practice of ophthalmologist. *Prakticheskaya medicina*. 2012;4(59):128-130. (In Russ.).
53. Шеремет Н.Л., Ронзина И.А., Смирнова Т.В., Разумова И.Ю., Шелудченко В.М. Оптический неврит и ишемическая оптическая нейропатия: вопросы дифференциальной диагностики. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(3):6-10. Sheremet NL, Ronzina IA, Smirnova TV, Razumova IYu, Sheloudchenko VM. Optic Neuritis and Optic Ischemic Neuropathy: the Problem of Differential Diagnosis. *Vestnik oftalmologii*. 2012;128(3):6-10. (In Russ.).
54. Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, Tuzun Y, Ozyazgan Y, Silman A, Serdazoglu S, Ogur V. A trial of azathioprine. Behcet's syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322(5):281-285. <https://doi.org/10.1056/NEJM.1990.02013220509>
55. Ozyazgan Y, Yurdakul S, Yazici H, Tuzun B, Iscimen A, Tuzun Y, Aktuna T, Pazarli A, Hamurgudan V, Muftuoglu A. Low dose cyclosporin A versus pulsed cyclophosphamide in Behcet's syndrome: a single masked trial. *Br J Ophthalmol*. 1992;76(4):241-243. <https://doi.org/10.1136/bjo.76.4.241>
56. Краснов М.М., Разумова И.Ю., Евсеев Н.Г., Полунин Г.С. Гемосорбция при лечении аутоиммунных заболеваний глаз. *Вестник офтальмологии*. 1987;(5):48-49. Krasnov MM, Razumova IYu, Evseev NG, Polunin GS. Hemoperfusion in the treatment of autoimmune disease of the eyes. *Vestnik oftalmologii*. 1987;(5):48-49. (In Russ.).
57. Разумова И.Ю., Сафонова Т.Н., Комов В.В., Федоров А.А. Экстракорпоральные методы лечения аутоиммунных заболеваний глаз. *Вестник офтальмологии*. 2010;128(3):21-25. Razumova IYu, Safonova TN, Komov VV, Fedorov AA. Extracorporeal Treatments for Some Autoimmune Eye Disease. *Vestnik oftalmologii*. 2010;126(3):21-25. (In Russ.).
58. Разумова И.Ю., Шеремет Н.Л., Комов В.В. Гемосорбция и плазмаферез в лечении увеитов при некоторых аутоиммунных заболеваниях. В кн.: «Восток — Запад». Сборник научных трудов научно-практической конференции по офтальмологии с международным участием. Уфа. 2011; 346-348. Razumova IYu, Sheremet NL, Komov VV. Hemoperfusion and plasmapheresis in the treatment of uveitis in various autoimmune diseases. In: «Vostok — Zapad». *Sbornik nauchnykh trudov nauchno-prakticheskoy konferentsii po oftalmologii s mezhdunarodnym uchastiyem* [«East — West» Proceedings of the international Scientific Meeting]. Ufa. 2011;346-348. (In Russ.).
59. Шеланкова А.В., Михайлова М.А., Андросова И.В., Савочкина О.А., Будзинская М.В. Эффективность антиангиогенной терапии у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии центральной вены сетчатки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2015;3(5):184-186. Shelankova AV, Mikhaylova MA, Andreeva IV, Savochkina OA, Budzinskaya MV. Efficacy of antiangiogenic therapy in patients with macular edema due to occlusion of a branch of the central retinal vein. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2015;3(5):184-186. (In Russ.).
60. Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, et al. Expert panel recommendation for the use of antitumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology*. 2014;121:785-796e3. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.048>
61. Sfikakis PP, Theodossiadis P, Katsiari CG, Kaklamanis P, Markomichelakis NN. Effect of infliximab in sight-threatening panuveitis in Behcet's disease. *Lancet*. 2001;358(9278):295-296. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)05496-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)05496-6)
62. Takase K, Ohno S, Ideguchi H, Uchio E, Takeno M, Ishigatsubo Y. Successful switching to adalimumab in an infliximab-allergic patient with severe Behcet disease-related uveitis. *Rheumatol Int*. 2011;31(2):243-245. <https://doi.org/10.1007/s00296-009-1178-y>
63. Diaz-Llopis M, Saloni D, Garcia-de Vicuna C. Treatment of refractory uveitis with adalimumab: a prospective multicenter study of 131 patients. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1575-1581. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.02.018>
64. Vallet H, Riviere S, Sanna A, Denoux A, Moulis G, Addimando O, Salvatori G, Lambert M, et al. Efficacy of anti-TNF alpha in severe and/or refractory Behcet's disease. Multicenter study of 124 patients. *J Autoimmun*. 2015;62:67-74. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2015.06.005>
65. Ohno S, Nakamura S, Hori S, Shimakawa M, Kawashima H, Mochizuki M, Sugita S, Ueno S, Yochirani K, Inaba G. Efficacy, safety and pharmacokinetics of multiple administration of infliximab in Behcet disease with refractory uveoretinitis. *J Rheum*. 2004;31(7):1362-1368.
66. Weichsler B, Sable-Fourtassou R, Bodaghi B. Infliximab in refractory uveitis due to Behcet's disease. *J Clin Exp Rheum*. 2004;34:14-16.
67. Dick AD, Tugal-Tutkun I, Foster S, Zierhut M, Liew SHM, Bezliak V, Fazio D. Secukinumab in the treatment of noninfectious uveitis: results of three randomized, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2013;120(4):777-787. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.040>
68. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, Lopalco G, Vannozzi L, Guerriero S, Gentileschi S, Bacherini D, Franceschini R, Frediani B, Galeazzi M, Linnone F, Tosi GM, Cantarini L. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behcet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. *Clin Rheumatol*. 2017;36(1):191-197. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3506-4>
69. Tugal-Tutkun I, Pavesio C, De Cardoue A, Bernard-Pocnari O, Gul A. Use of gevokizumab in patients with Behcet's disease uveitis: an international, randomized study and open-label extension study. *Ocul Immunol Inflamm*. 2018;26(7):1023-1033. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1421233>

Поступила 10.11.2020

Received 10.11.2020

Принята к печати 23.12.2020

Accepted 23.12.2020

Глазные проявления первичной тромботической микроангиопатии

© Т.В. СМЕРНОВА¹, Н.Л. КОЗЛОВСКАЯ², В.М. ШЕЛУДЧЕНКО¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор литературы, посвященной глазным проявлениям первичной тромботической микроангиопатии (ТМА). ТМА — это клинично-морфологический синдром, характеризующий системное диссеминированное поражение микроциркуляторного русла и представленный особым типом повреждения сосудов, сочетающим в себе тромбоз и воспаление сосудистой стенки, что приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывая ишемическое повреждение различных органов и тканей. Классическими типами первичной ТМА являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП), опосредованный шига-токсином гемолитико-уремический синдром и атипичный гемолитико-уремический синдром (аГУС). Для ТТП и аГУС характерно поражение органа зрения по ишемическому типу в результате вероятной ТМА в микроциркуляторном русле глазного яблока. Клиническая картина глазных проявлений этих заболеваний похожа, однако для аГУС более характерно поражение органа зрения в виде ишемической пурчерподобной ретинопатии, что может быть обусловлено хронической неконтролируемой активацией альтернативного пути комплемента при этом расстройстве. Своевременное начало системной терапии основного заболевания приводит в большинстве случаев к полному восстановлению зрительных функций. Необходим тщательный офтальмологический осмотр пациентов с этими заболеваниями.

Ключевые слова: тромботическая микроангиопатия, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура, гемолитико-уремический синдром, пурчерподобная ретинопатия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

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

Автор, ответственный за переписку: Смирнова Т.В. — e-mail: t_smirnova66@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Смирнова Т.В., Козловская Н.Л., Шелудченко В.М. Глазные проявления первичной тромботической микроангиопатии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):138–144. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051138>

Ocular manifestations of primary thrombotic microangiopathy

© T.V. SMIRNOVA¹, N.L. KOZLOVSKAYA², V.M. SHELUDCHENKO¹

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

²Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article reviews literature on ocular manifestations of primary thrombotic microangiopathy. Thrombotic microangiopathy is a clinical and morphological syndrome that characterizes a systemic disseminated lesion of the microcirculatory bed, it is a special type of vascular damage that combines thrombosis and inflammation of the vascular wall leading to occlusion of the vessel lumen, causing ischemic damage to various organs and tissues. The classic types of primary thrombotic microangiopathy are thrombotic thrombocytopenic purpura, shiga-toxin-associated hemolytic uremic syndrome (STEC-HUS) and atypical hemolytic uremic syndrome. Thrombotic thrombocytopenic purpura and atypical hemolytic uremic syndrome are characterized by ischemic damage to the visual organ as a result of suspected thrombotic microangiopathy in the microcirculatory bed of the eye. The clinical picture of ocular manifestations of these diseases is similar, however the damage to the eye in the form of ischemic Purtscher-like retinopathy is more characteristic of atypical hemolytic uremic syndrome, which may be due to chronic uncontrolled activation of the alternative complement pathway in this disorder. Timely initiation of systemic therapy of the underlying disease in most cases leads to complete restoration of visual functions. A thorough ophthalmological examination of patients with these diseases is required.

Keywords: thrombotic microangiopathy, thrombotic thrombocytopenic purpura, hemolytic uremic syndrome, Purtscher-like retinopathy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

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

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

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

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

TO CITE THIS ARTICLE:

Smirnova TV, Kozlovskaya NL, Sheludchenko VM. Ocular manifestations of primary thrombotic microangiopathy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):138–144. (In Russ.), <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051138>

Тромботическая микроангиопатия (ТМА) — это клинко-морфологический синдром, характеризующий системное диссеминированное поражение микроциркуляторного русла (артерий малого калибра, артериол и капилляров) и представленный особым типом повреждения сосудов, который сочетает в себе тромбоз и воспаление сосудистой стенки. Это приводит к окклюзии просвета сосуда, вызывающей ишемическое повреждение различных органов и тканей [1–3]. Для всех ТМА характерна клиническая триада: неиммунная (Кумбс-негативная) микроангиопатическая гемолитическая анемия (МАГА), тромбоцитопения потребления ($<150 \cdot 10^9/\text{л}$) и ишемическое повреждение органов [3]. МАГА характеризуется снижением уровня гемоглобина, значительным повышением концентрации лактатдегидрогеназы, резким снижением гаптоглобина, ретикулоцитозом, а также появлением в мазке периферической крови шизоцитов — фрагментированных эритроцитов ($>1\%$), что подтверждает микроангиопатическую природу гемолиза [2, 4]. В зависимости от вовлеченного в патологический процесс сосудистого бассейна при ТМА могут поражаться почки, центральная нервная система, сердце, легкие, желудочно-кишечный тракт, кожа, орган зрения [2]. ТМА представляют собой этиологически гетерогенную группу заболеваний. Классическими типами первичной ТМА являются тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) и гемолитико-уремический синдром (ГУС), представленный наиболее часто встречающимся инфекционно-опосредованным STEC-ГУС (ранее — типичный ГУС) и редкой формой — атипичным ГУС (аГУС) [2]. Кроме того, существует целый ряд менее четко классифицированных вторичных ТМА, ассоциированных с применением некоторых лекарственных препаратов (хинин, блокаторы вазоконстрикторного фактора роста и др.), злокачественной артериальной гипертензией, аутоиммунными заболеваниями, осложнениями беременности, злокачественными опухолями, трансплантацией стволовых клеток и солидных органов, вирусными инфекциями и т.д. [4, 5]. ТМА-ассоциированные заболевания являются urgentными состояниями с высокой летальностью при отсутствии лечения или неадекватной терапии. В основе всех ТМА лежит повреждение эндотелия сосудов микроциркуляторного русла с последующим образованием тромба, однако патогенетический механизм развития сосудистых нарушений различен, что определяет разные подходы к лечению этих заболеваний. За последние 20 лет достигнуты поразительные успехи в понимании моле-

кулярных механизмов патогенеза разных клинических форм ТМА [6].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

ТТП — орфанное заболевание, клиническая картина которого представлена ТМА: МАГА, выраженной тромбоцитопенией с возможным развитием тяжелого геморрагического синдрома, неврологическими нарушениями различной степени тяжести, нередко в сочетании с нарушением функции почек. Распространенность ТТП составляет от 6 до 29 случаев на 1 млн населения; женщины страдают в два раза чаще мужчин из-за риска возникновения ТТП во время беременности; пик заболеваемости приходится на третью декаду жизни [2, 7]. В 1952 г. E. Moschcowitz описал фатальное течение неизвестной болезни у 16-летней пациентки с анемией, лихорадкой, гемипарезом и комой. При аутопсии были обнаружены множественные тромбы в сосудах микроциркуляторного русла разных органов, включая сердце, головной мозг и почки [8]. Это клиническое наблюдение считается первым сообщением о ТТП, а сам термин «тромботическая тромбоцитопеническая пурпура» в медицинскую практику был введен в 1947 г. Полвека назад, еще до эры молекулярной диагностики этого заболевания, диагноз ТТП определяли по пентаде клинических признаков: лихорадка, тромбоцитопения, МАГА, неврологические нарушения, нарушения функции почек [7]. Однако клинические признаки ТТП изменчивы и сильно варьируют, поэтому диагностика ТТП по клинической картине ненадежна [2]. Ключевыми тестами лабораторной диагностики ТТП с 1998 г. являются определение активности и наличия ингибитора металлопротеазы ADAMTS-13, расщепляющей сверхкрупные мультимеры фактора фон Виллебранда, которые в физиологических условиях выделяются в кровоток сосудистым эндотелием и обладают выраженными протромбогенными свойствами. Таким образом, роль ADAMTS-13 состоит в ограничении микроциркуляторного тромбообразования. Развитие ТТП обусловлено абсолютным дефицитом ADAMTS-13, в большинстве случаев вызванным выработкой аутоантител к ADAMTS-13 (иммунная ТТП) либо (в 5% случаев) его генетическим дефектом (синдром Апшоу—Шульмана — врожденная ТТП). Снижение активности ADAMTS-13 до уровня

<10% — надежный диагностический маркер ТТП. Главным методом лечения ТТП является плазмаобмен, при котором удаляются аутоантитела к ADAMTS-13 и восполняется его недостаток. Применение терапевтического плазмаобмена снизило смертность с 90 до 10–20% [2, 7, 9].

Поражение органа зрения при этом заболевании часто недооценивают, однако, по мнению J.A. Harris и соавт. [10], офтальмологические осложнения являются относительно частым явлением у пациентов с ТТП. По данным K.L. Hartley и M.S. Benz [11], распространенность глазной патологии при ТТП достигает 14%. S.P.B. Percival [12] подчеркивает частоту глазного поражения и важность ранней, в том числе офтальмологической, диагностики при этом заболевании. Спектр глазных проявлений при ТТП, так же как и при других ТМА, зависит от локализации сосудистого поражения и включает окклюзию сосудов сетчатки и хориоидеи, ретинальные и витреальные геморрагии, ватообразные очаги, экссудативные ретинальные повреждения, диффузную ретинальную ишемию, отслойку сетчатки, отек и неоваскуляризацию диска зрительного нерва (ДЗН), оптическую атрофию, паралич черепных нервов [12, 13].

Поражение глаз нередко выявляют в острой стадии либо через некоторое время от начала заболевания [14, 15]. Пациенты предъявляют жалобы на зрительные нарушения по типу *amavrosis fugax*, «затуманивание» зрения, затемнение поля зрения [13]. Поскольку в основе ТТП и ГУС лежит ТМА, клиническая картина этих заболеваний, в том числе и офтальмологическая, во многом похожа, поэтому нередко при симптомах системной ТМА до проведения лабораторных исследований обнаруженные изменения обозначают термином «ТТП/ГУС» для отражения диагностической неопределенности [9]. Так, R.C. Melton и R.F. Spaide [13] подчеркивают, что необходимо учитывать ТТП/ГУС, несмотря на редкость этих состояний, при вазоокклюзивном заболевании сетчатки в сочетании с неврологической симптоматикой, почечной недостаточностью и гематологическими нарушениями (анемией и/или тромбоцитопенией). Офтальмологическое обследование, по мнению авторов, может играть ключевую роль в своевременной диагностике с целью улучшения прогноза заболевания.

Частыми глазными проявлениями ТТП являются симптомы поражения хориоидеи. Хориоидальная циркуляция представляется более уязвимой по сравнению с ретинальной, вероятно, по причине замедленного кровотока и большего объема крови в хориоидеи, что создает условия для оседания тромбоцитарных эмболов [13]. При офтальмоскопии обнаруживают серьезные ретинальные повреждения (СРП), множественные желтые географические плакоидные пятна на уровне ретинального пигментного эпителия (РПЭ) и внутренней хориоидеи, гипер-

флуоресцирующие в среднюю фазу флуоресцентной ангиографии, которые могут представлять собой инфаркт РПЭ в результате окклюзии хориокапилляров [13]. СРП при ТТП в большинстве случаев бывают двусторонними и ассоциированными с сопутствующей артериальной гипертензией. K.L. Hartley и M.S. Benz [11] считают, что гипертензия способствует ретинальному повреждению у пациентов с ТТП. Однако J.A. Harris и соавт. [10] сообщают об одностороннем СРП при ТТП с разрывом РПЭ без гипертензии. Авторы предполагают другие механизмы наряду с гипертензией, которые приводят к ретинальным повреждениям при ТТП. S.R. Lambert и соавт. [16] связывают патогенез развития СРП с повышением перфузионного давления вследствие гипертензии в сочетании с повреждением сосудов хориоидеи мультимерами фактора фон Виллебранда, что приводит к разрыву РПЭ. В настоящее время прогноз зрительных функций при СРП, ассоциированном с ТТП, представляется хорошим [11, 13, 17, 18]. Соответствующее системное лечение заболевания приводит к рассасыванию экссудативных изменений сетчатки и постепенному полному восстановлению зрительных функций.

При ТТП возможно тяжелое поражение органа зрения в виде массивной, преимущественно билатеральной ретинальной окклюзии с последующей неоваскуляризацией, витреальными геморрагиями, отслойкой сетчатки и атрофией зрительного нерва [19, 20].

Некоторые авторы сообщают о поражении органа зрения при ТТП в виде ишемической пурчерподобной ретинопатии (ППР) [12, 21]. В 1910 г. O. Purtscher впервые сообщил о ретинопатии в виде кровоизлияний и белых поверхностных очагов у двух пациентов с тяжелой травмой головы [22]. Впоследствии ППР была описана и при других травмах — компрессионной травме туловища и переломах длинных костей. Подобные офтальмоскопические изменения при различных нетравматических состояниях (панкреатит, эмболизация амниотической жидкостью, системные васкулиты и др.) и обозначаются термином «пурчерподобная ретинопатия». Диагноз ППР сопровождается мультисистемную органную недостаточность и, следовательно, предвещает неблагоприятный прогноз. Основным патогенетическим основанием является эмболизация ретинальной циркуляции воздухом, жиром, фибрином, тромбоцитами и лейкоцитами [23]. В большинстве случаев ППР обнаруживаются инфаркты слоя нервных волокон сетчатки в виде ватообразных очагов, интравитреальные геморрагии, отек макулярной зоны и ДЗН [23]. Однако поражение органа зрения в виде ишемической ППР возможно при сочетании ТТП с другими заболеваниями, в клинических случаях диагностической неопределенности (ТТП/ГУС) также непонятна причина ППР [21].

Гемолитико-уремический синдром

В большинстве (90%) случаев ГУС ассоциирован с продуцирующей шига-токсин кишечной палочкой *Escherichia coli* (серотип 0157:H7 или 0104:H4) и манифестирует признаками острой кишечной инфекции, нередко с кровавой диареей. Эта форма называется STEC-ГУС (от англ. shiga toxin-producing *Escherichia coli*, STEC), или «типичный ГУС» [2]. Заражение происходит в результате приема загрязненной пищи или воды, передачи от человека к человеку или контакта с сельскохозяйственными животными. Шига-токсин, выделяемый *Escherichia coli*, благодаря прямому цитотоксическому эффекту индуцирует каскад тромбогенных и воспалительных изменений микрососудистого эндотелия и мезангиальных клеток с преимущественным поражением почек вследствие тканевого тропизма шига-токсина к эндотелию клубочков почек [6]. Положительный анализ кала или ректального мазка, а также исследование крови на наличие шига-токсина подтверждают диагноз STEC-ГУС [3]. Лечение пациентов со STEC-ГУС включает терапию острого почечного повреждения, переливание эритроцитарной массы в случае тяжелой анемии. Поскольку при STEC-ГУС шига-токсин *Escherichia coli* является преходящим триггером ТМА, после удаления последнего на фоне поддерживающей терапии обычно происходит спонтанная ремиссия заболевания [2].

У небольшой части пациентов с ГУС (5–10%) признаки инфекции отсутствуют. В этих случаях подозревают аГУС, также называемый комплемент-опосредованным ГУС [2]. аГУС — хроническое системное заболевание генетической природы, в основе которого лежит неконтролируемая активация альтернативного пути комплемента (АПК), ведущая к генерализованному тромбообразованию в сосудах микроциркуляторного русла (комплемент-опосредованная ТМА) [1]. Система комплемента является фундаментальным компонентом врожденного иммунитета человека, которая ответственна за лизис и элиминацию чужеродных микроорганизмов и собственных апоптотических клеток. Она состоит из более чем 30 белков — регуляторов плазмы и клеточной поверхности. Система комплемента активируется тремя путями: классическим, лектиновым и альтернативным. Все пути ведут к целевой элиминации чужеродного агента двумя механизмами: фагоцитозом и прямым лизисом в результате воздействия так называемого мембраноатакующего комплекса. АПК в физиологических условиях постоянно активирован, но реакция его строго контролируется комплемент-регуляторными белками, среди которых самый важный — CFH [4]. В основе патогенеза аГУС лежит хроническая неконтролируемая активация АПК, в результате которой происходит гибель собственных клеток и повреждение органов. Причиной активации

АПК чаще всего являются мутации генов белков-регуляторов — CFH, CD46, CFI, C3, CFB, реже антитела к CFH [9]. Наиболее частая генетическая аномалия при аГУС (у 20–30% пациентов) — мутации CFH [4]. Наличие мутаций приводит к функциональному или реже к количественному дефициту регуляторных протеинов, что и обуславливает неконтролируемую активацию комплемента [4]. Однако в соответствии с теорией «множественного удара» для развития патологического процесса необходимо сочетание генетической предрасположенности и так называемых комплемент-активирующих состояний, к которым относятся осложнения беременности (преэклампсия, HELLP-синдром), аутоиммунные заболевания, злокачественная гипертензия, инфекции и др. [2].

Генетический скрининг нарушений комплемента обеспечивает диагностическую и прогностическую информацию, но примерно половина пациентов с аГУС не имеют выявленных генетических нарушений [9].

В настоящее время нет общепринятых исследований для измерения глобальной активности АПК. Определение уровней C3, C4 в плазме крови неспецифично для аГУС и прогностически ненадежно [2, 9]. Таким образом, аГУС — это диагноз исключения первичных (STEC-ГУС и ТТП) и вторичных форм ТМА [2].

Для выяснения формы острой ТМА важны тест на шига-токсин и определение активности ADAMTS-13, а также знание комплемент-активирующих состояний. Биопсия почки является диагностически показательным тестом для обнаружения признаков ТМА, однако это крайне опасная процедура, которая сама по себе может быть триггером дальнейшего развития заболевания [2]. Распространенность аГУС составляет 0,2–0,4 случая на 1 млн населения. Среди пациентов с аГУС преобладают взрослые, хотя заболевание описано и у новорожденных, и у стариков [4, 5]. Классическая клиническая триада аГУС представлена МАГА, тромбоцитопенией и острым почечным повреждением. аГУС характеризуется острым началом и неблагоприятным прогнозом [4, 5, 24]. Особенно тяжело протекает ТМА при акушерском аГУС в послеродовом периоде, когда триггерами заболевания являются осложнения беременности [24]. Экстрааренальные проявления встречаются более чем у половины пациентов с аГУС. ТМА, ассоциированная с аГУС, поражает многие органы и системы — периферическую и центральную нервную систему, желудочно-кишечный тракт, сердце, кожу, легкие, а также глаза [4, 25].

Плазмотерапия в виде трансфузии свежзамороженной плазмы или, предпочтительнее, плазмообмена оставалась первой линией лечения аГУС до 2010 г. [4]. Новая эра терапии аГУС началась в сентябре 2011 г. с внедрением в клиническую практику препарата экулизумаб.

Экулизумаб представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело класса IgG, которое, обладая высокой аффинностью к C5-компоненту комплемента, блокирует его, предотвращая таким образом формирование цитотоксического мембраноатакующего комплекса и, следовательно, дальнейшую активацию терминального пути комплемента. В результате терапии экулизумабом в индукционном режиме достигается клиничко-лабораторная ремиссия аГУС с полным купированием всех проявлений ТМА: восстановлением гематологических показателей, нормализацией функции почек и других жизненно важных органов [1, 5, 24].

В доступной офтальмологической литературе мы не нашли сообщений о достоверно ассоциированном с шига-токсином поражении органа зрения при STEC-ГУС. Среди экстаренальных проявлений STEC-ГУС чаще наблюдаются неврологические, гастроинтестинальные и кардиоваскулярные нарушения. В ретроспективном исследовании глазных проявлений педиатрического ГУС V. Sturm и соавт. [26] дифференциальная диагностика STEC-ГУС и аГУС базировалась на наличии или отсутствии диарейной продromы (D+ ГУС и D- ГУС). Однако диарея является одним из наиболее частых комплемент-активирующих состояний, «запускающих» аГУС в 30% случаев. Для верификации диагноза STEC-ГУС необходимо исследование кала или крови на наличие шига-токсина [3].

В литературе представлены описания клинических наблюдений офтальмологических нарушений, ассоциированных с другой формой ГУС — аГУС [26—33]. Повреждение органа зрения, рассматриваемое как редкое проявление этого заболевания, может быть серьезным его осложнением. В ретроспективном исследовании E. H. Phillips и соавт. [9] сообщают о зрительных нарушениях у 7% пациентов.

Глазные проявления аГУС отличаются полиморфизмом. Поражение органа зрения варьирует по степени тяжести от изолированных ретинальных, витреальных и хориоидальных геморрагий до билатеральных окклюзий артерий и вен сетчатки и ишемической ППР [27, 32, 33]. В дальнейшем могут развиваться ишемические осложнения в виде ретинальной неоваскуляризации и атрофии зрительного нерва, прогрессирующего субретинального фиброза. Возможно развитие офтальмоплегии с диплопией в результате паралича глазодвигательных мышц.

В большинстве случаев повреждение органа зрения, ассоциированное с аГУС, происходит во время острой стадии заболевания, причем глазное нарушение может быть первым его симптомом [30]. Однако глазная манифестация возможна и во время рецидива заболевания [33]. A. Lagakeb и соавт. [32] отмечают, что при аГУС в условиях постоянной активации АПК поражение органа зрения может развиваться на любой стадии заболевания.

Пациенты предъявляют жалобы преимущественно на резкое снижение остроты зрения, «затуманивание» и выпадения поля зрения, боль в глазу и диплопию [25, 30]. Однако острота зрения может оставаться высокой даже при тяжелом глазном поражении [28, 31].

Кроме изолированных глазных симптомов при аГУС обнаруживают двусторонние окклюзии центральной артерии сетчатки и тромбозы центральной вены сетчатки с массивными витреальными, пре- и интратетинальными кровоизлияниями [27, 33]. Однако большинство исследователей сообщают о преимущественно билатеральном повреждении органа зрения при аГУС в виде ППР [26—31]. Наиболее вероятный патогенез ППР при аГУС — нарушение ретинальной и/или хориоидальной микроциркуляции в результате комплемент-опосредованного повреждения сосудистого эндотелия с последующей активацией тромбоцитов и коагуляционного каскада и образованием микротромбов [29]. В исходе ППР возможны как полное восстановление зрительных функций, так и развитие частичной атрофии зрительного нерва, неоваскуляризации ДЗН и рубцеоза радужки, которые требуют дополнительной лазеркоагуляции сетчатки [26].

Высокоэффективным методом лечения не только гематологических и ренальных, но и глазных нарушений при аГУС является системная таргетная терапия экулизумабом [27—31]. Лечение экулизумабом приводит к быстрой нормализации глазных нарушений, даже в случаях тяжелого и длительного зрительного дефицита [27, 29]. Под влиянием системной терапии экулизумабом происходит быстрое улучшение зрительных функций, уменьшение размера ватообразных очагов, ретинальных кровоизлияний, регрессия макулярного отека и ишемических зон сетчатки [28—31]. Эффективность экулизумаба при аГУС, в том числе и при глазном поражении, подтверждает комплемент-опосредованный патогенез этого заболевания [29]. Степень эффективности препарата зависит от сроков начала лечения [5, 24].

Заключение

Как было продемонстрировано, для ТТП и аГУС характерно поражение органа зрения по ишемическому типу в результате вероятной ТМА в микроциркуляторном русле глазного яблока. Билатеральные обширные окклюзии артерий и вен сетчатки, а также ППР свидетельствуют о тяжелом течении основного заболевания. Клиническая картина глазных проявлений ТТП и аГУС похожа, однако для аГУС более характерно поражение органа зрения в виде ишемической ППР, что, вероятно, обусловлено хронической неконтролируемой активацией АПК при этом расстройстве. Своевременное начало терапии основного заболевания (плазматерапии при ТТП и таргетной терапии экулизумабом при аГУС) приводит в большин-

стве случаев к полному восстановлению зрительных функций. Необходим тщательный офтальмологический осмотр пациентов с предполагаемыми диагнозами этих заболеваний. Офтальмологи могут связывать характерные глазные изменения с наличием системной микроангиопатии, помогая ранней диагностике и лечению этой тяжелой патологии. С дру-

гой стороны, необходимо систематическое офтальмологическое мониторирование пациентов с аГУС, учитывая хроническую неконтролируемую активацию АПК при данном заболевании.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Tsai HM. A mechanistic approach to the diagnosis and management of atypical hemolytic uremic syndrome. *Transfus Med Rev*. 2014;28(4):187-197. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2014.08.004>
2. Bommer M, Wölflle-Güter 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.2018.0327>
3. Sakari Jokiranta T. HUS and atypical HUS. *Blood*. 2017;129(21):2847-2856. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-709865>
4. Loirat Ch, Fremeaux-Bacchi V. Atypical hemolytic uremic syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2011;6:60. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-60>
5. Shen Y-M. Clinical evaluation of thrombotic microangiopathy: identification of patients with suspected atypical hemolytic uremic syndrome. *Thromb J*. 2016;14(suppl 1):19. <https://doi.org/10.1186/s12959-016-0114-0>
6. Wong EKS, Kavanagh D. Diseases of complement dysregulation — an overview. *Semin Immunopathol*. 2018;40(1):49-64. <https://doi.org/doi:10.1007/s00281-017-0663-8>
7. Page EE, Kremer Hovinga JA, Terrell DR, Vesely SK, George JN. Thrombotic thrombocytopenic purpura: diagnostic criteria, clinical features and long-term outcomes from 1995 through 2015. *Blood Adv*. 2017;1(10):590-600. <https://doi.org/doi:10.1182/bloodadvances.2017005124>
8. Moschcowitz E. An acute febrile pleiochromic anemia with hyaline thrombosis of the terminal arterioles and capillaries; an undescribed disease. *Am J Med*. 1952;13(5):567-569. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(52\)90022-3](https://doi.org/10.1016/0002-9343(52)90022-3)
9. Phillips EH, Westwood JP, Brocklebank V, Wong EKS, Tellez JO, Marchbank KJ, McGuckin S, Gale DP, Connolly J, Goodship THJ, Kavanagh D, Scully MA. The role of ADAMTS-13 activity and complement mutational analysis in differentiating acute thrombotic microangiopathies. *J Thromb Haemost*. 2016;14(1):175-185. <https://doi.org/10.1111/ith.13189>
10. Harris JA, Friedman MT, Varma M. Unilateral serous retinal detachment in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Clin Apheres*. 2008;23:116-117. <https://doi.org/10.1002/jca>
11. Hartley KL, Benz MS. Retinal pigment epithelial tear associated with a serous retinal detachment in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura and hypertension. *Retina*. 2004;24(5):806-808. <https://doi.org/10.1097/00006982-200410000-00023>
12. Percival SPB. Ocular findings in thrombotic thrombocytopenic purpura (Moschcowitz's disease). *Brit J Ophthalmol*. 1970;54(2):73-78. <https://doi.org/10.1136/bjo.54.2.73>
13. Melton RC, Spaide RF. Visual problems as a presenting sign of thrombotic thrombocytopenic purpura. *Retina*. 1996;16(1):78-80. <https://doi.org/10.1097/00006982-199616010-00016>
14. Costa JR, Krause M, Friedman E, D'Amico DJ. Central retinal vein occlusion in a patient with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):669-671. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00875-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00875-8)
15. Issa SA, Qasem QJ. Central retinal vein occlusion associated with thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome: Complete resolution is possible. *Postgrad Med J*. 2007;53(3):183-184. <https://doi.org/10.4103/0022-3859.33862>
16. Lambert SR, High KA, Cotlier E, Benz EJ Jr. Serous retinal detachments in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(8):1172-1174. <https://doi.org/10.1001/archophth.1985.01050080084026>
17. Zhao C, Qu Y, Sui R, Feng J, Gao J, Ma J, Jiang R, Li H. Delayed visual recovery in pregnancy-associated thrombotic thrombocytopenic purpura with bilateral serous retinal detachment. *Documenta Ophthalmologica*. 2013;126(2):163-169. <https://doi.org/10.1007/s10633-012-9365-7>
18. Williams PJ, Pearce WA, Smith JM, Robinson J. Profound visual recovery at 16 months after resolution of serous retinal detachments secondary to thrombotic thrombocytopenic purpura: case report and literature review. *Retin Cases Brief Rep*. 2021;15(1):18-21. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000727>
19. Gum KB, Carter KD, Vine AK. Massive bilateral retinal vascular occlusion secondary to thrombotic thrombocytopenic purpura. *Retina*. 1988;8(3):185-187. <https://doi.org/10.1097/00006982-198808030-00007>
20. Schwartz SG, McPherson AR, Mieler WF, Sessoms SL, Moake JL, Holz ER. Bilateral combined occlusion of the central retinal artery and vein secondary to thrombotic thrombocytopenic purpura. *Arch Ophthalmol*. 2000;118(9):1304-1305. <https://doi.org/10.1001/archophth.118.9.1304>
21. Patel MR, Bains AK, O'Hara JP, Kallab AM, Marcus DM, Purtscher retinopathy as the initial sign of thrombotic thrombocytopenic purpura/hemolytic uremic syndrome. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(9):1388-1389. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.9.1388>
22. Purtscher O. Noch unbekannte Befunde nach Schadeltrauma. *Ber Zusammenkunft Dtsch Ophthalmol Ges*. 1910;36:294.
23. Miguel AIM, Henriques F, Azevedo LFR, Loureiro AJR, Maberley DAL. Systematic review of Purtscher's and Purtscher-like retinopathies. *Eye*. 2013;27(1):1-13. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.222>
24. Козловская Н.Л., Коротчаева Ю.В., Боброва Л.А., Шилов Е.М. Акушерский атипичный гемолитико-уремический синдром: первый российский опыт диагностики и лечения. *Нефрология*. 2016;20(2):68-80. Kozlovskaya NL, Korotchaeva YuV, Bobrova LA, Shilov EM. Atypical hemolytic-uremic syndrome in obstetric practice: the first Russian experience of diagnosis and treatment. *Nefrologiya*. 2016;20(2):68-80. (In Rus.). <https://doi.org/10.17116/rosakush201616695-104>
25. Fornacek C, Swiatecka-Urban A. Extra-renal manifestations of atypical hemolytic uremic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 2019;34(8):1337-1348. <https://doi.org/10.1007/s00467-018-4039-7>
26. Sturm V, Menke MN, Landau K, Laube GF, Neuhaus TJ. Ocular involvement in paediatric hemolytic uremic syndrome. *Acta Ophthalmologica*. 2010;88(7):804-807. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01552.x>
27. Greenwood GT. Case report of atypical hemolytic uremic syndrome with retinal arterial and venous occlusion treated with eculizumab. *Int Med Case Rep J*. 2015;8:235-239. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S90640>
28. Sampedro Lopez A, Dominguez Moro B, Baltar Martin JM, Garcia Monteararo C, Barbon Garcia JJ. Ocular involvement in atypical hemolytic uremic syndrome. *Archivos de la Sociedad Espanola de Oftalmologia*. 2017;92(12):594-597. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2017.02.007>
29. Ramos de Carvalho JE, Schlingemann RO, Oranje M, Schlingemann RO, Oranje M, Bemelman FJ, Schooneveld MJ. Reversal of threatening blindness after initiation of eculizumab in Purtscher-like retinopathy secondary to atypical hemolytic uremic syndrome. *Int Ophthalmol*. 2018;38(1):399-407. <https://doi.org/10.1007/s10792-017-0470-1>
30. David R, Hochberg-Klein S, Amer R. Resolution of ocular involvement with systemic eculizumab therapy in atypical hemolytic-uremic syndrome. *Eye*. 2013;27:997-998. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.111>
31. Смирнова Т.В., Шелудченко В.М., Козловская Н.Л., Казарян Э.Э., Анджелова Д.В., Шерстнева Л.В., Велиева И.А., Кучина А.М., Акаева М.И. Тромботическая микроангиопатия глаза при атипичном ге-

- молитико-уремическом синдроме (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):215-230.
- Smirnova TV, Sheludchenko VM, Kozlovskaya NL, Kazaryan EE, Andzhe-lova DV, Sherstneva LV, Velieva IA, Kuchieva AM, Akaeva MI. Ocular thrombotic microangiopathy in atypical hemolytic-uremic syndrome (a clinical case study). *Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(5):215-230. (In Rus.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134051215>
32. Larakeb A, Leroy S, Fremeaux-Bacchi V, Montchilova M, Pelosse B, Du-nand O, Deschenes G, Benisman A, Ulinski T. Ocular involvement in he-molytic uremic syndrome due to factor H deficiency — are there therapeutic consequences? *Pediatr Nephrol*. 2007;22:1967-1970. <https://doi.org/10.1007/s00467-007-0540-0>
33. Zheng X, Gorovoy IR, Mao J, Jin J, Chen X, Cui QN. Recurrent ocular in-volvement in pediatric atypical hemolytic uremic syndrome. *J Pediatr Oph-thalmol Strabismus*. 2014;51:62-65. <https://doi.org/10.3928/01913913-20140923-03>

Поступила 01.12.2020

Received 01.12.2020

Принята к печати 25.12.2020

Accepted 25.12.2020



МЕДИ-
СФЕРА

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА

на сайте mediasphera.ru



Подписка на почте:

- онлайн, не выходя из дома: podpiska.pochta.ru
- в отделениях связи по подписным индексам (указаны на странице выходных данных)

Подписка через агентства, в том числе для юридических лиц:

- «Агентство Книга-Сервис»: akc.ru
- «Урал-Пресс»: ural-press.ru

По вопросам подписки:

- zakaz@mediasphera.ru
- +7 495 482 4329

Значение типа хориоидальной неоваскуляризации в прогнозе эффективности антиангиогенной терапии

© Л.Н. БОРИСКИНА

Волгоградский филиал ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Волгоград, Россия

РЕЗЮМЕ

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) является причиной необратимого снижения зрения. Применение ингибиторов неоваскуляризации (анти-VEGF-препаратов) подтвердило свою эффективность в лечении нВМД. В настоящее время актуальным остается вопрос о возможности прогнозирования ответа различных типов неоваскуляризации на антиангиогенную терапию. В обзоре обсуждаются различия в динамике морфофункциональных параметров типов неоваскулярных мембран в процессе анти-VEGF-терапии.

Ключевые слова: неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация, типы макулярной неоваскуляризации, антиангиогенная терапия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Борискина Л.Н. — eLibrary SPIN: 4218-7851; <https://orcid.org/0000-0001-9397-3335>

Автор, ответственный за переписку: Борискина Л.Н. — e-mail: lboriskina@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Борискина Л.Н. Значение типа хориоидальной неоваскуляризации в прогнозе эффективности антиангиогенной терапии. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):146–151. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051146>

The significance of choroidal neovascularization type in predicting the effectiveness of antiangiogenic therapy

© L.N. BORISKINA

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

ABSTRACT

Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is one of the causes of irreversible visual acuity loss. Intravitreal injections of anti-vascular endothelium growth factor (anti-VEGF agents) have been proved to be an effective treatment of nAMD. Among the topical problems of this type of treatment is the possibility for predicting the response of choroidal neovascularization (CNV) to the anti-VEGF therapy. This article discusses the differences in the dynamics of morphological and functional parameters of various types of neovascular membranes in the process of anti-VEGF therapy.

Keywords: neovascular age-related macular degeneration, types of macular neovascularization, antiangiogenic therapy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Boriskina L.N. — eLibrary SPIN: 4218-7851; <https://orcid.org/0000-0001-9397-3335>

Corresponding author: Boriskina L.N. — e-mail: lboriskina@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Boriskina L.N. The significance of choroidal neovascularization type in predicting the effectiveness of antiangiogenic therapy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):146–151. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051146>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) — прогрессирующее хроническое многофакторное заболевание, развивающееся у пациентов старше 60 лет, которое ведет к снижению центрального зрения и центральной слепоте. Клинически ВМД разделяют на неоваскулярную (нВМД), или влажную, и сухую формы. Хотя только у 20% пациентов с ВМД диагностируют влажную форму, именно нВМД вызы-

вает 90% случаев тяжелой потери зрения. Было показано, что без лечения пациенты с нВМД могут потерять до четырех строк максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ) за два года, а более 40% пациентов — шесть строк МКОЗ в течение трех лет [1].

Открытие Napoleone Ferrara в 1998 г. фактора роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) — ключевого медиатора неоваскуло-

генеза — является одним из важнейших достижений в области биологии и медицины, кардинально трансформировавшим концепцию физиологического и патологического неоваскулогенеза [2]. Было показано, что экспрессия проангиогенных протеинов — VEGF — является универсальным патофизиологическим механизмом ответа организма на ишемический процесс, который лежит в основе патогенеза нВМД.

Использованию в офтальмологической практике анти-VEGF-препаратов предшествовали многочисленные рандомизированные клинические исследования (РКИ), посвященные изучению эффективности интравитреального введения (ИВВ) ингибиторов неоваскулогенеза [3–11]. Благодаря этим исследованиям были получены важнейшие клинические ориентиры, определившие вектор развития терапии нВМД. Основные итоги РКИ следующие: были определены оптимальные дозы препаратов для ИВВ, возможные режимы их введения — фиксированный ежемесячный, реактивный, по необходимости (Pro Re Nata, PRN), проактивный — «лечить и удлинять интервал» (Treat-and-Extend), сформировано понятие «загрузочной» дозы, исследован профиль безопасности антиангиогенной терапии. Но главные достижения клинических исследований — анализ краткосрочных (12 мес) и долгосрочных (от 24 мес) функциональных и анатомо-морфологических результатов лечения, которые легли в основу клинических рекомендаций и национальных стандартов лечения ВМД [12, 13].

Основные выводы клинических исследований, посвященных ИВВ ингибиторов неоваскулогенеза, были следующими:

- 1) независимо от вида ингибитора в первые 12 мес лечения достигается максимальная прибавка МКОЗ и снижение толщины сетчатки в ее центральной зоне (центральной толщины сетчатки — ЦТС);
- 2) чем выше исходная МКОЗ, тем менее выражена ее динамика, и наоборот — чем ниже исходная МКОЗ, тем больше доля глаз со значительной прибавкой остроты зрения;
- 3) достигнутое на начальных стадиях лечения повышение МКОЗ при длительных сроках наблюдения постепенно снижается, но стабилизация остроты зрения на уровне исходной МКОЗ достигается (потеря не более 15 букв ETDRS) в 90–95% случаев при условии регулярного наблюдения и лечения;
- 4) прибавка МКОЗ не имеет прямой корреляции с динамикой изменения ЦТС;
- 5) общие и местные нежелательные явления редки, что подтверждает благоприятный профиль безопасности ИВВ ингибиторов неоваскулогенеза.

Результаты лечения пациентов с нВМД ИВВ блокаторов неоваскулогенеза в реальной клинической практике в целом подтверждают данные РКИ об эффективности анти-VEGF-терапии в повышении и сохранении центрального зрения при условии

активного мониторинга и адекватного количества инъекций [14–21].

В настоящее время важным и актуальным является вопрос о возможности прогнозирования результатов лечения, что позволило бы оптимизировать лечение, идентифицировать пациентов, которым может потребоваться большее количество инъекций.

Ранее опубликованные исследования были посвящены попыткам определения прогностических критериев антиангиогенной терапии. В частности, А.Ж. Фурсова и соавт. [22] исследовали прогностическую значимость различных видов отслоек ретинального пигментного эпителия (РПЭ), Т.Г. Каменских [23] проведен анализ эффективности антиангиогенной терапии по динамике компарментов ретинальной жидкости.

Может ли тип неоваскуляризации при нВМД быть предиктором ответа на анти-VEGF-терапию?

Принципы, лежащие в основе классификации видов неоваскуляризации при нВМД, претерпели значительные изменения — от ангиографических характеристик (1991) до мультимодальной визуализации (2021), но основные виды клинически значимых типов неоваскулярных комплексов сохраняются прежними: хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ) 1-го типа — скрытая ХНВ, 2-го типа — классическая ХНВ, 3-го типа — ретинальная ангиоматозная пролиферация (РАП), полипоидная хориоидальная васкулопатия (ПХВ) [24, 25].

Обратимся к исследованиям, в которых изучались особенности «ответа» различных типов неоваскуляризации пациентов с ВМД на ИВВ ингибиторов неоваскулогенеза в клинических исследованиях и реальной клинической практике. В приведенном ниже анализе использована терминология нВМД в интерпретации авторов публикаций.

N. Steinle и соавт. [26] проведен post-hoc анализ результатов ИВВ ранибизумаба и афлиберцепта в различных режимах лечения в период наблюдения до 52 нед пациентов, включенных в РКИ VIEW 1 и 2 ($n=1801$). Целью работы было определение влияния исходных характеристик ХНВ на функциональный и морфологический эффект лечения ингибиторами неоваскулогенеза.

Исходная средняя МКОЗ на глазах со скрытой ХНВ составляла 57,9 буквы ETDRS, на глазах с минимально классической ХНВ — 53,6 буквы ETDRS и на глазах с преимущественно классической ХНВ — 48,2 буквы ETDRS. Динамика МКОЗ на 52-й неделе РКИ VIEW 1 и 2 в зависимости от типа ХНВ представлена в **табл. 1**, а частота достижения МКОЗ 20/40 на глазах с различными типами ХНВ — в **табл. 2**.

Представленные в post-hoc анализе РКИ VIEW 1 и 2 данные позволяют сделать следующие выводы о влиянии типа ХНВ на полученные функ-

Таблица 1. Динамика МКОЗ на 52-й неделе исследования при различных типах ХНВ

Table 1. Changes in visual acuity by week 52 of the study in various types of CNV

Тип ХНВ*	Число глаз, n (%)	
	прибавка 15 букв	потеря 5 букв
Скрытая	212 (30)	100 (15)
Минимально классическая	232 (30)	107 (16)
Преимущественно классическая	220 (47)	75 (16)

Таблица 2. Финальная МКОЗ 20/40 и выше на 52-й неделе исследования при различных типах ХНВ

Table 2. Final BCVA is 20/40 and higher on week 52 of the study in various types of CNV

Тип ХНВ	Число глаз, n (%)
Скрытая	297 (46,5)
Минимально классическая	226 (36)
Преимущественно классическая	147 (31,5)

циональные и морфологические результаты лечения при нВМД:

- 1) при скрытых ХНВ исходная МКОЗ выше, чем при ХНВ других типов;
- 2) финальная (на 52-й неделе) МКОЗ наиболее высокая при скрытых ХНВ;
- 3) максимальная прибавка МКОЗ (15 букв) характерна для преимущественно классической ХНВ (47% глаз) и наименее выражена при скрытой ХНВ (30% глаз);
- 4) частота потери строк МКОЗ не различается при исследуемых типах ХНВ.

Находят ли результаты «ответа» различных типов ХНВ на ИВВ анти-VEGF-препаратов, полученные в РКИ, подтверждение в реальной клинической практике?

J. Li и соавт. [27] провели систематизированный обзор и метаанализ исследований, опубликованных в разных источниках в период 2009–2018 гг., с целью сравнения эффективности ИВВ афлиберцепта в лечении пациентов с терапевтически наивной нВМД и различными типами ХНВ в реальной клинической практике (12 ретроспективных, шесть клинических исследований и два описания клинических случаев) в течение 12 мес. В исследование были включены пациенты с 1, 2, 3-м типами ХНВ.

Данные, полученные авторами, свидетельствуют о том, что при ХНВ 3-го типа наибольшее уменьшение ЦТС было достигнуто максимально быстро (через 3 мес — при ХНВ 3-го типа, через 12 мес — при ХНВ 1-го типа), что соотносится со статистически значимой разницей в функциональном результате между ХНВ 1-го и 3-го типа (прибавка букв ETDRS при ХНВ 1-го типа — 6,38, при ХНВ 3-го типа — 9,73).

Сходные данные демонстрирует работа X. Chen и соавт. [28], которые проанализировали специфику эффективности лечения афлиберцептом 36 пациентов с нВМД с ХНВ 1-го и 3-го типа в течение 12 мес. МКОЗ на глазах с ХНВ 1-го типа повысилась на $4,5 \pm 2,3$ буквы ETDRS, на глазах с ХНВ 3-го типа — на 14 ± 11 букв. Для блокирования трансудативной активности (стабилизация компартментов жидкости) при ХНВ 1-го типа было необходимо максимум четыре инъекции, при ХНВ 3-го типа — две инъекции.

Показатели морфофункциональных результатов лечения пациентов с различными видами ХНВ через 12 мес после инициации анти-VEGF-терапии были проанализированы A. Ebnetter и соавт. [29]. По данным авторов, максимальная прибавка МКОЗ при ХНВ 1-го и 2-го типа составила 6,9 и 6,7 буквы ETDRS соответственно, а в группе ПХВ МКОЗ превысила этот показатель в 2,3 раза, достигнув 16,2 буквы ETDRS.

A. Invernizzi и соавт. [30] представили 5-летние результаты лечения нВМД при различных типах ХНВ интравитреальными инъекциями ингибиторов неоангиогенеза в реальной клинической практике. В исследование были включены данные о 2207 глазах пациентов с терапевтически наивными ХНВ из регистра Fight Retinal Blindness!, среди которых скрытая ХНВ выявлена на 1196 глазах, минимально классическая — на 289 глазах, преимущественно классическая — на 444 глазах. Средний возраст пациентов не различался по группам и составлял 79,6 года. Всем пациентам после трех загрузочных инъекций лечение продолжали в соответствии с рекомендациями лечащего врача, в основном в режиме «Тreat-and-Extend».

Функциональные результаты лечения представлены в табл. 3.

Средний исходный максимальный размер ХНВ составил 2551,1 мк при скрытой ХНВ, 2984,7 мк —

Таблица 3. Функциональные результаты антиангиогенной терапии при различных типах ХНВ за 5-летний период наблюдения

Table 3. Functional outcomes of antiangiogenic therapy in various types of CNV over the 5-year follow-up

Показатель	Тип ХНВ					
	скрытая		минимально классическая		преимущественно классическая	
	исходная	финальная	исходная	финальная	исходная	финальная
МКОЗ, количество букв ETDRS	56,9	56,7	52,9	53,2	49,2	50,4
Доля глаз с МКОЗ < 35 букв, %	11,3	18,2	16,3	23,1	25,5	27,0
Доля глаз с МКОЗ > 70 букв, %	27,5	35,2	22,5	31,8	19,1	27,4

при минимально классической и 2165,5 мк — при преимущественно классической ХНВ.

Размеры ХНВ значительно варьировали в анализируемых группах, при этом наибольший размер мембраны выявлен на глазах с минимально классической ХНВ, наименьший — на глазах с преимущественно классической ХНВ. Такое различие можно объяснить различными паттернами роста типов ХНВ: скрытая ХНВ формируется, прорастая из хориокапилляров через множественные дефекты мембраны Бруха, и беспрепятственно распространяется по естественной границе между РПЭ и мембраной Бруха, становясь достаточно большой, но еще не вызывая снижения зрения.

Классическая ХНВ, напротив, прорастает в субретинальное пространство через фокальный дефект в РПЭ и непосредственно повреждает наружные слои сетчатки. Минимально классическая ХНВ развивается из уже сформированной скрытой ХНВ, представляя собой комбинацию двух основных видов с наибольшим линейным размером.

Наиболее высокая исходная и финальная МКОЗ среди трех групп глаз отмечена при скрытой ХНВ, а самая низкая — при классической, что также можно объяснить разной локализацией мембраны и ее взаиморасположением с нейросенсорной сетчаткой: если растущая между мембраной Бруха и РПЭ скрытая ХНВ может «подпитывать» наружный слой сетчатки, то классическая мембрана, находясь в субретинальном пространстве, неизбежно повреждает фоторецепторы.

Изменения МКОЗ были однотипными во всех группах во все сроки наблюдения: она повышалась в течение первых 12–24 мес, а затем медленно снижалась. Через 5 лет ни в одной группе не отмечено статистически значимой разницы МКОЗ по сравнению с исходной величиной. Таким образом, полученные данные показали, что тип ХНВ влияет на долгосрочную остроту зрения при анти-VEGF-терапии опосредованно — через исходную остроту зрения.

Минимально достаточное время до первичной инактивации ХНВ значительно различалось в трех группах. Преимущественно классическая ХНВ быстрее реагировала на антиангиогенную терапию. Эта разница также объясняется размером и локализацией мембраны: чем более выражен субретинальный, классический компонент ХНВ, тем более она доступна воздействию ингибиторов ангиогенеза, введенных в стекловидное тело. Интактный РПЭ над ХНВ 1-го типа создает условия для длительного поддержания активности мембраны в процессе лечения. Но, несмотря на эти отличия, среднее количество инъекций в анализируемых группах в процессе 5-летнего наблюдения не различалось во все сроки наблюдения.

Группа исследователей из Чехии (А. Stepanov, J. Nemcansky, M. Veith и др.) опубликовала серию ста-

тей по результатам лечения пациентов с различными типами ХНВ с фиксированным и PRN-режимами введения афлиберцепта в течение 12 мес (2019) и 24 мес (2020) [31, 32].

Исследуемая когорта включала 135 терапевтически наивных глаз, среди которых на 61 глазу диагностирована скрытая ХНВ, на 50 глазах — классическая ХНВ и на 24 глазах — минимально классическая ХНВ. В первый год лечения среднее количество инъекций составило $6,5 \pm 1,3$, во второй год — $3,1 \pm 1,2$.

Функциональные и анатомические результаты лечения представлены на рисунке.

Исходная МКОЗ в группах глаз с ХНВ разного типа практически не различалась, но динамика МКОЗ в процессе лечения была разнонаправленной и колебалась по интенсивности даже в первый год лечения на фоне фиксированного режима. Так, если в течение первых 12 мес МКОЗ глаз со скрытой и классической ХНВ после снижения вернулась к исходным значениям, то на глазах с минимально классической ХНВ МКОЗ практически не менялась. На 16-й неделе МКОЗ глаз со скрытой и классической ХНВ достигла максимума и в дальнейшем постепенно снижалась. МКОЗ с минимально классической ХНВ, напротив, сначала продемонстрировала потерю букв по сравнению с исходным уровнем, а затем стала повышаться, но через 24 мес осталась ниже МКОЗ, достигнутой к концу первого года наблюдения.

Что касается анатомического результата, то статистически значимой разницы в исходной ЦТС, степени ее уменьшения в процессе лечения и по окончании наблюдения между типами ХНВ не выявлено.

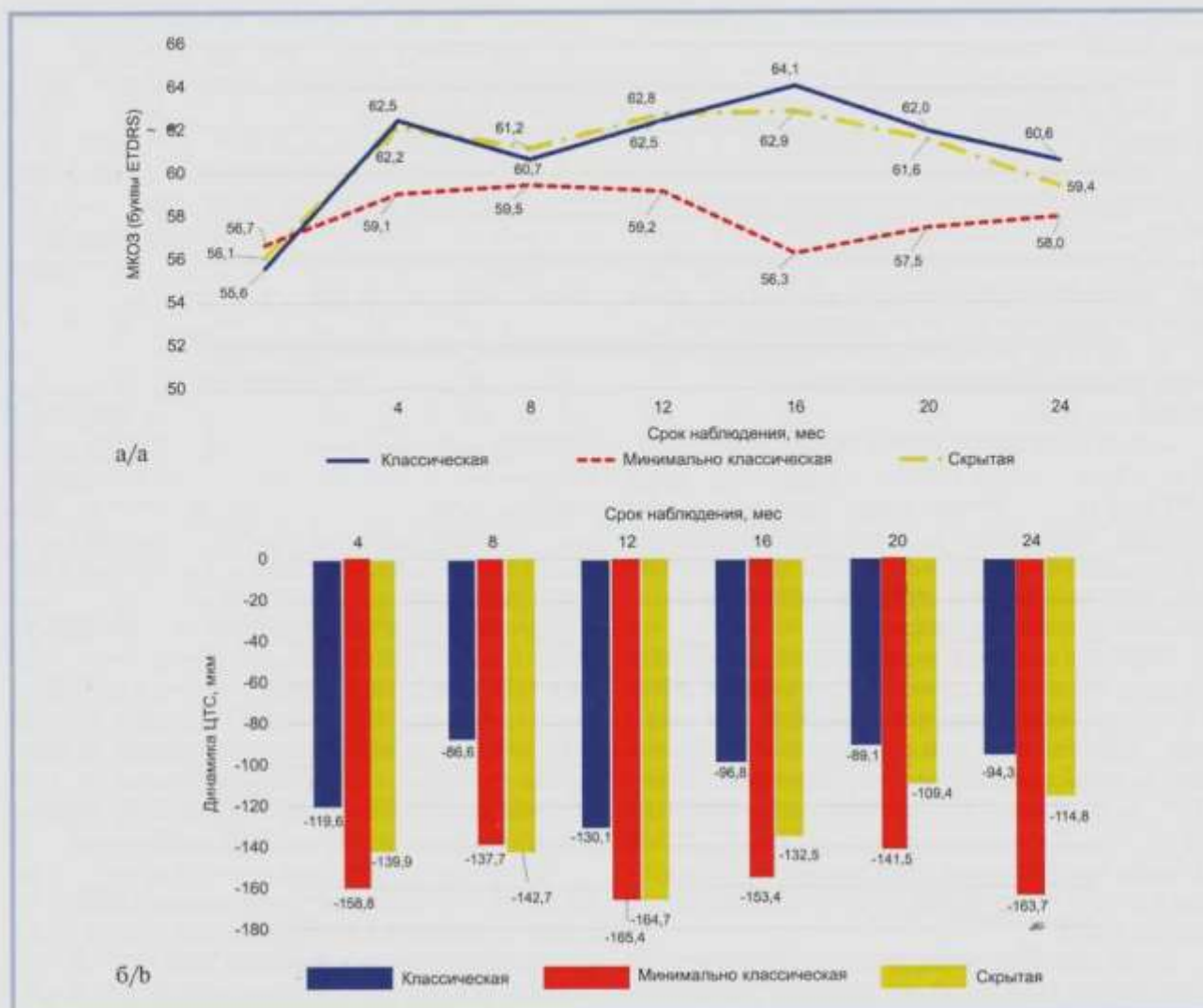
Таким образом, РКИ и результаты реальной клинической практики антиангиогенного лечения пациентов с НВМД выявили основные особенности ответа в зависимости от типа неоваскуляризации:

- 1) мембраны 1-го типа характеризуются более высокой исходной и финальной МКОЗ;
- 2) максимальная прибавка МКОЗ в процессе лечения наблюдается при 2-м и 3-м типе ХНВ;
- 3) наибольшая динамика ЦТС отмечена на глазах со 2-м и 3-м типом ХНВ, наименьшая — на глазах с 1-м типом.
- 4) доля глаз с потерей более 15 букв ETDRS в процессе лечения не зависит от типа ХНВ;
- 5) количество интравитреальных инъекций ингибиторов неоангиогенеза при длительных сроках наблюдения не зависит от типа ХНВ.

Перечисленные особенности могут учитываться при прогнозировании эффекта терапии в реальной клинической практике.

Заключение

В настоящее время эффективность анти-VEGF-терапии как магистрального направления лечения НВМД не вызывает сомнений. Однако имеющиеся



Динамика морфофункциональных показателей в течение двух лет ИВВ афлиберцепта при различных видах ХНВ (по данным А. Степанов и соавт., 2020).

а — динамика МКОЗ; б — динамика ЦТС.

Changes in morphological and functional parameters in the course of 2-year-long aflibercept treatment in eyes with different types of CNV (according to A. Stepanov et al., 2020).

а — changes in BCVA over time; б — changes in central retinal thickness.

индивидуальные особенности ответа на ИВВ ингибиторов ангиогенеза обосновывают потребность в выявлении предикторов эффективности анти-VEGF-терапии для оптимизации и персонализации лечения. Учитывая патогенетические варианты развития неоваскуляризации, представленные выше данные

свидетельствуют о том, что тип ХНВ может служить прогностическим фактором эффективности антиангиогенной терапии.

Статья подготовлена при поддержке АО «Байер». The article was prepared with the support of Bayer JSC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Wong TY, Chakravarthy U, Klein R, et al. The natural history and prognosis of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review of the literature and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115:116-126. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.008>
- Ferrara N, Chen H, Schroll RH. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis. *Nat Med*. 1998;4:336-340. <https://doi.org/10.1038/nm0398-336>
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Haier JS, et al. MARINE Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med*. 2006;355(14):1419-1431. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054481>
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med*. 2006;355(14):1432-1444. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062655>

5. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON—an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1175–1183. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.016>
6. CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388–1398. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.053>
7. IVAN Study Investigators; Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399–1411. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.04.015>
8. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193–201. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.011>
9. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadottir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146–152. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.07.041>
10. Richard G, Mones J, Wolf S, et al. Scheduled versus pro re nata dosing in VIEW trials. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2497–2503. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.08.014>
11. Wyckoff CC, Croft DE, Brown DM, et al. Prospective trial of treat-and-extend versus monthly dosing for neovascular age-related macular degeneration: TREX-AMD 1-year results. *Ophthalmology*. 2015;122(12):2514–2522. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.08.009>
12. Schmidt-Erfurth U, Chong V, Loewenstein A, et al. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Brit J Ophthalmol*. 2014;98(9):1144–1167. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-305702>
13. Клинические рекомендации: Возрастная макулярная дегенерация. Общероссийская общественная организация «Ассоциация врачей-офтальмологов». 2017. *Klinicheskiye rekomendatsii: Vozrastnaya makulyarnaya degeneratsiya. Obshcherossiyskaya obshchestvennaya organizatsiya «Assotsiatsiya vrachey-oftal'mologov»* [Clinical guidelines: Age-related macular degeneration. All-Russian public organization «Association of ophthalmologists»]. 2017 (In Russ.). <https://avo-portal.ru/doc/fkr/item/261-voznrastnaya-makulyarnayadegenratsiya>
14. Eleftheriadou M, Jemenetzi M, Lukic M, et al. Three-year outcomes of aflibercept treatment for neovascular degeneration: evidence from a clinical setting. *Ophthalmol Ther*. 2018;7:361–368. <https://doi.org/10.1007/s40123-018-0139-5>
15. Mamel J, Deli A, Iglesias K, Ambresin A. Prospective study evaluating the predictability of need for retreatment with intravitreal ranibizumab for age-related macular degeneration. *Græfes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251:697–704. <https://doi.org/10.1007/s00417-012-2090-9>
16. Holz FY, Tadayoni R, Beatty S, et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: findings from the AURA Study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:1623–1628. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-308166>
17. Traine PY, Pfister JB, Kandi S, et al. Long-term outcome of intravitreal aflibercept treatment for neovascular age-related macular degeneration using a «treat-and-extend» regimen. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(5):393–399.
18. Ciulla TA, Hussain RM, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-vascular endothelial growth factor therapy intensity in neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(1):19–30. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.05.017>
19. Нероев В.В. Российское наблюдательное эпидемиологическое неинтервенционное исследование пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;(2):4–9. *Nerov VV. Russia's nationwide epidemiological noninvasive study of patients with wet age-related macular degeneration. Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal = Russian Ophthalmological Journal*. 2011;(2):4–9. (In Russ.).
20. Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С., Васильева М.А., Гусаревич О.Г. Антиангиогенная терапия возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):59–67. *Fursova A, Chubar N, Tarasov M, Vasilyeva M, Gusarevich O. Anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(6):59–67. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201813406159>
21. Шеланкова А.В., Будзинская М.В., Андреева И.В., Афанасьева М.А. Реальная клиническая практика применения антиангиогенной терапии у пациентов с возрастной макулярной дегенерацией. Ретроспективный анализ функциональных результатов. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):207–213. *Shelankova A, Budzinskaya M, Andreeva I, Afanasyeva M. Real clinical practice of antiangiogenic therapy in patients with age-related macular degeneration. Retrospective analysis of functional results. Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(4):207–213. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042207>
22. Фурсова А.Ж., Чубарь Н.В., Тарасов М.С. и др. Прогностические факторы эффективности анти-ангиогенной терапии при неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(1):48–55. *Fursova A, Chubar N, Tarasov M, et al. Prognostic factors of the effectiveness of anti-angiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(1):48–55. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134148-55>
23. Каменских Т.Г. Дифференцированный подход к анализу ретинальной жидкости и оценке ее влияния на анти-VEGF-терапию неоваскулярной возрастной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(6):134–140. *Kamenskikh T. A differentiated approach to the analysis of retinal fluid and assessment of its effect on anti-VEGF therapy of neovascular age-related degeneration. Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(6):134–140. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913506134>
24. Macular Photocoagulation Study Research Group. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1991;109(9):1242–1257.
25. Spaide RF, Jaffe TJ, Sarraf D, et al. Consensus nomenclature for reporting neovascular age-related macular degeneration data. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616–636. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.004>
26. Steinle NC, Du W, Gibson A, Saroj N. Outcomes by baseline choroidal neovascularization features in age-related macular degeneration. A post-hoc analysis of the VIEW studies. *Ophthalmol Retina*. 2021;5(2):141–150. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.07.003>
27. Li J, Xu J, Chen Y, et al. Efficacy comparison of intravitreal anti-VEGF therapy for three subtypes of neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Hindawi J Ophthalmol*. 2018;2018:1425707. <https://doi.org/10.1155/2018/1425707>
28. Chen X, Al-Sheikh M, Chan CK, et al. Type 1 versus type 3 neovascularization in pigment epithelium detachments associated with age-related macular degeneration after anti-vascular endothelial growth factor therapy. A prospective study. *Retina*. 2016;36(1):50–64. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001271>
29. Ebner A, Michels S, Pruenke C, et al. Two-year outcomes of intravitreal aflibercept in a Swiss routine treat and extend regimen for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2020;10(1):20256. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76354-1>
30. Invernizzi A, Nguyen V, Teo K, et al. Five-year real-world outcomes of occult and classic choroidal neovascularization: data from the Fight Retinal Blindness! Project. *Am J Ophthalmol*. 2019;204:105–112. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.001>
31. Nemcansky J, Stepanov A, Kouber M, et al. Response to aflibercept therapy in three types of choroidal neovascular membrane in neovascular age-related macular degeneration: real-life evidence in the Czech Republic. *J Ophthalmol*. 2019;2:635–689. <https://doi.org/10.1155/2019/2635689>
32. Stepanov A, Nemcansky J, Veith M, et al. Two-year results of a combined regimen of aflibercept treatment in three types of choroidal neovascular membrane in the wet form of age-related macular degeneration: real-life evidence in the Czech Republic. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Nov 16;1120672120971190. <https://doi.org/10.1177/1120672120971190>

Поступила 22.07.2021

Received 22.07.2021

Принята к печати 24.08.2021

Accepted 24.08.2021

Анти-VEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: причины недостаточной эффективности

© О.В. ЗАЙЦЕВА^{1, 2}, Н.В. НЕРОЕВА¹, Т.Д. ОХОЦИМСКАЯ¹, Е.В. БОБЫКИН¹

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

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, Россия

РЕЗЮМЕ

Неоваскулярная возрастная макулярная дегенерация (нВМД) является одной из ведущих причин снижения зрения пожилого населения во многих странах, включая Россию. «Золотым стандартом» лечения заболевания, безусловно, является антиангиогенная терапия, однако известно о значительных межиндивидуальных различиях результатов ее применения у разных пациентов. В рамках данного обзора рассмотрены современные представления о возможности клинической оценки степени ответа на анти-VEGF-терапию, вероятных причинах ее недостаточной эффективности (клинических, фармакологических и связанных с особенностями патогенеза болезни). Кроме того, обсуждаются возможности применения уже имеющихся и перспективы появления новых терапевтических стратегий решения данной проблемы.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, макулярная неоваскуляризация, резистентность, неполный ответ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зайцева О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>

Нероева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

Охотимская Т.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-1121-4314>

Бобыкин Е.В. — e-mail: oculist.ev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5752-8883>

Автор, ответственный за переписку: Бобыкин Е.В. — e-mail: oculist.ev@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Зайцева О.В., Нероева Н.В., Охотимская Т.Д., Бобыкин Е.В. Анти-VEGF-терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: причины недостаточной эффективности. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):152–159.

<https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051152>

Anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration: causes of incomplete response

© O.V. ZAYTSEVA^{1, 2}, N.V. NEROEVA¹, T.D. OKHOTSIMSKAYA¹, E.V. BOBYKIN¹

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

²A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Neovascular age-related macular degeneration (nAMD) is one of the leading causes of decreased vision in the elderly population in many countries, including Russia. Anti-VEGF therapy is undoubtedly the «gold standard» of treatment for the disease, but its use in different patients is known to produce results with significant interindividual differences. This article reviews modern ideas about the clinical assessment of the degree of response to anti-VEGF therapy, possible reasons for its insufficient effectiveness (clinical, pharmacological, or related to nAMD pathogenesis), discusses the potential applications of the existing therapeutic strategies, and considers the prospects for the emergence of new strategies that could be used for solving that problem.

Keywords: age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, macular neovascularization, resistance, incomplete response.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zaytseva O.V. — <https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>

Neroeva N.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

Okhotsimskaya T.D. — <https://orcid.org/0000-0003-1121-4314>

Bobykin E.V. — e-mail: oculist.ev@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5752-8883>

Corresponding author: Bobykin E.V. — e-mail: oculist.ev@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Zaytseva OV, Neroeva NV, Okhotsimskaya TD, Bobykin EV. Anti-VEGF therapy for neovascular age-related macular degeneration: causes of incomplete response. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):152–159. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051152>

Неоваскулярная («влажная», или экссудативная) возрастная макулярная дегенерация (нВМД) в настоящее время является основной причиной серьезных нарушений зрения среди пожилого населения, проживающего в странах с высоким или средним уровнем дохода [1]. На долю этой формы приходится около 10% от числа всех случаев возрастной макулярной дегенерации (ВМД) и примерно 90% случаев тяжелой потери зрения вследствие данного заболевания [2]. По заключению Всемирного комитета по здоровью глаз, среди причин слепоты в мире ВМД занимает 4-е место, становясь ее причиной у 1,8 млн человек [3]. В Российской Федерации, по оценкам отечественных специалистов, число лиц с ВМД может достигать 6 317 448 человек (из них 948 тыс. — с «влажной» формой заболевания). В структуре инвалидности по зрению в нашей стране доля пациентов с ВМД составляет 12,5% [4].

В связи с прогнозируемым в ближайшие десятилетия старением мирового населения ожидается, что число пациентов, страдающих ВМД, значительно увеличится (по оценкам W. Wong и соавт. [5], со 196 млн человек в 2020 г. до 288 млн в 2040 г.). Систематический обзор европейских эпидемиологических исследований также показал перспективы существенного роста заболеваемости всеми формами ВМД. К 2050 г. в странах Европы ожидается рост числа больных с ВМД на 10 млн, с поздней стадией заболевания — на 2 млн, при этом количество пациентов с поздней стадией достигнет 12 млн. Первичная заболеваемость поздней ВМД возрастет с текущих 400 тыс. до 700 тыс. в год. В связи со старением населения наибольший рост всех форм ВМД (на 15%) ожидается в популяции старше 75 лет [6]. Таким образом, в обозримом будущем неизбежно повсеместное увеличение бремени нВМД и риска слепоты, вызванной этим заболеванием [7].

нВМД характеризуется развитием неоваскуляризации и наличием связанных с ней проявлений, таких как отслойка пигментного эпителия (ОПЭ) и нейроэпителия сетчатки, интра- и субретинальные геморагии и скопления жидкости, разрывы пигментного эпителия сетчатки, формирование атрофических очагов или субретинального фиброза.

В соответствии с согласованной классификацией нВМД, опубликованной в 2020 г., выделяют следующие типы макулярной неоваскуляризации (МНВ; термин предложен вместо использовавшегося ранее «хориоидальная неоваскуляризация», ХНВ):

- МНВ 1-го типа (соответствует применявшемуся ранее понятию «оккультная ХНВ»);
- полипидная хориоваскулопатия (ПХВ);
- МНВ 2-го типа (ранее определялась как «классическая ХНВ»);
- МНВ 3-го типа (прежде обозначалась как «ретикулярная ангиоматозная пролиферация»);

— МНВ смешанного (1-го и 2-го) типа (соответствует ранее применявшемуся термину «минимально классическая ХНВ») [8].

В настоящее время позицию «золотого стандарта» лечения нВМД прочно удерживает антиангиогенная (антивазопролиферативная, или анти-VEGF) терапия, направленная на подавление вазоактивных веществ из семейства VEGF (англ. vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов). Эффективность и безопасность этого способа лечения подтверждены результатами многих рандомизированных клинических исследований (РКИ) фазы III, проведенных за период с 2003 г., а также анализами их итогов, выполненными с помощью систематических и несистематических методов [9–12].

При этом известно, что эффективность лечения не всегда одинакова, и нередко ожидаемые результаты расходятся с реальностью. Такие ситуации более распространены в рутинной офтальмологической практике, но могут встречаться и в рамках РКИ. Некоторые пациенты недостаточно хорошо реагируют на применение анти-VEGF-препаратов, или не реагируют на них при использовании стандартных схем лечения, или демонстрируют постепенную потерю эффективности анти-VEGF-агентов с течением времени после многократного введения. Например, в исследовании САТТ признаки экссудативной активности заболевания — жидкость на сканах оптической когерентной томографии (ОКТ), несмотря на ежемесячные инъекции в течение 2 лет, имели 51,4% пациентов, получавших ранибизумаб, и 67,4% участников из группы бевацизумаба [13]. Удельный вес пациентов из исследований VIEW1 и VIEW2, имевших «сухую» сетчатку после 12 мес терапии, составил 60,4–63,6% в подгруппах ранибизумаба (0,5 мг ежемесячно) и 63,4–80,3% в подгруппах афлиберцепта (2,0 мг каждые 4 или 8 нед) [14]. В РКИ HAWK/HARRIER к концу второго года терапии удельный вес пациентов с наличием субретинальной жидкости (СРЖ) и/или интратретинальной жидкости (ИРЖ) составлял 24–31% в группах бевацизумаба и 37–39% в группах афлиберцепта [15]. Таким образом, даже регулярное применение в условиях РКИ любого из зарегистрированных в настоящее время анти-VEGF-агентов не исключает того, что у значительной части пациентов сохраняются клинические признаки активности заболевания.

Известно, что существуют значительные межличностные различия в ответе пациентов на анти-VEGF-терапию, что усложняется доступностью нескольких препаратов с различными молекулярными конфигурациями. В 2016 г. S. Yang и соавт. [16] опубликовали всесторонний обзор проблемы резистентности к антиангиогенной терапии нВМД, в котором продемонстрировали отсутствие единого подхода как к определению недостаточной эффективности

лечения, так и к формулировкам. Авторы преследовали цель уточнить и объединить существующие концепции для более точной оценки результатов лечения, а также для разработки новых стратегий повышения эффективности антиангиогенной терапии.

Для описания низкой эффективности препарата в литературе применяются следующие термины: «неполный ответ» (англ. «incomplete response») [17], «плохой ответ» (англ. «poor response») [18], «отсутствие ответа» (англ. «nonresponse») [18, 19], «невосприимчивость» (англ. «unresponsive») [20], «толерантность» (англ. «tolerance») [21–23], «тахифилаксия» (англ. «tachyphylaxis») [22–25], «резистентность к лечению» (англ. «treatment resistant») [23, 26–29], «резистентность к анти-VEGF» (англ. «resistance to anti-VEGF») [30], «невосприимчивость к анти-VEGF» (англ. «refractory to anti-VEGF») [31], «устойчивость к анти-VEGF-терапии» (англ. «resistance to anti-VEGF treatment») [32], а также «пациенты, не поддающиеся лечению» (англ. «therapy-refractory patients») [33]. При обозначении пациентов с постоянно выявляемой жидкостью или с рецидивирующей экссудацией исследователи используют такие термины, как «рефрактерная нВМД» (англ. «refractory neovascular age-related macular degeneration (nAMD)») [34, 35], «упорная нВМД» (англ. «recalcitrant nAMD») [36–39], «рецидивирующая нВМД» (англ. «recurrent nAMD») [17, 30, 34, 40, 41], «персистирующая нВМД» (англ. «persistent nAMD») [30, 42, 43] и «резистентная к лечению нВМД» (англ. «treatment-resistant nAMD») [26–28]. Сложность ситуации заключается в том, что не во всех работах указаны четкие критерии, по которым использовались те или иные определения. Таким образом, перечисленные термины могут обозначать как одно и то же, так и совершенно разные состояния. Это связано с тем, что не существует единой классификации неудовлетворительного ответа на терапию и каждый автор может вкладывать в то или иное понятие свой смысл, необязательно соответствующий представлениям других исследователей.

Не подлежит сомнению важность правильного использования терминологии. S. Yang и соавт. [16] предложили ограничиться использованием понятий «рефрактерная нВМД» и «рецидивирующая нВМД». Термин «рефрактерная нВМД» должен применяться в тех случаях, когда наблюдается стойкое наличие или прогрессирование экссудативных или геморрагических проявлений, выявляемых клинически, с помощью флюоресцентной ангиографии или ОКТ, после шести последовательных ежемесячных инъекций. При этом следует выделять структурные поражения, которые могут имитировать скопления жидкости на ОКТ, такие как тубуляции наружной сетчатки и хронические интратетинальные кисты, и расценивать их как хронические маркеры атрофии, не требующие лечения и не относящиеся к проявлениям

рефрактерной нВМД. Понятие «рецидивирующая нВМД» применимо в тех случаях, когда после полного исчезновения экссудативных изменений сетчатки на фоне регулярной анти-VEGF-терапии у пациента после отмены лечения отмечаются множественные (не менее двух) рецидивы появления ИРЖ или СРЖ со снижением зрения или симптомами либо без таковых. Некоторые пациенты с рецидивирующей нВМД, несмотря на многократные возраты экссудативной активности заболевания, хорошо реагируют на частое повторное лечение, и в конечном итоге рецидивирование прекращается. Однако возможен и другой сценарий, когда пациентов приходится переклассифицировать в категорию «рефрактерной нВМД» по причине того, что они становятся менее чувствительными к терапии и сохраняют стойкую экссудацию в макуле.

Также нет единого подхода к тому, как оценивать ответ пациента на лечение. Представляет интерес предложенная W.M. Amoaku и соавт. [18] в 2015 г. классификация ответа на анти-VEGF-терапию при нВМД, включающая четыре градации (хороший, частичный, плохой и отсутствие ответа) на основании как функциональных, так и морфологических результатов (см. таблицу). По мнению авторов, у пациентов с плохой реакцией или отсутствием реакции на антиангиогенную терапию, проводимую в соответствии со стандартными схемами, могут постепенно развиваться механизмы устойчивости/резистентности к лечению.

В то же время существует большое количество аспектов, препятствующих широкому применению такого «универсального» подхода. Так, чтобы адекватно оценить функциональный ответ на терапию, необходимо принимать в расчет следующие моменты: исходную ОЗ (в том числе учитывать «эффект потолка» при высоких исходных показателях), возможный поздний ответ на терапию (до 30% пациентов могут достигать максимальной прибавки ОЗ позже чем через 3–6 мес от начала лечения [44]), тип МНВ (известно, что эффективность анти-VEGF-терапии при МНВ 3-го типа выше, чем при 1-м типе, если рассматривать динамику ОЗ через 3 и 12 мес [45]), сопутствующие состояния, которые могут влиять на зрительные функции (например, наличие у пациента выраженной макулярной атрофии или очагов фиброза может сделать существенную прибавку ОЗ невозможной [46]), правильность проводимой терапии (нерегулярное лечение, отсутствие загрузочных инъекций или же, наоборот, проведение только загрузочной фазы в большинстве случаев не приводят к выраженному улучшению зрения [47]). При оценке анатомического ответа на терапию необходимо принимать в расчет тип МНВ (пациенты с МНВ 1-го типа могут иметь худший анатомический ответ, чем пациенты с ПХВ; для пациентов с ПХВ активность и степень резорбции полипов могут быть важнее, чем умень-

Ответ на анти-VEGF-терапию нВМД (по [18])

Response to anti-VEGF therapy in nAMD (see [18])

Характеристика ответа	Анатомические изменения	Изменения ОЗ
Хороший	Отсутствие СРЖ, ИРЖ, ИРК или уменьшение ТСЦЗ более чем на 75% от исходного значения	Улучшение ОЗ более чем на 5 букв ETDRS от исходной («эффект потолка» в глазах при высокой стартовой ОЗ > 70 букв ETDRS). При высокой ОЗ (> 70 букв ETDRS) следует обращать больше внимания на морфологические изменения
Частичный (субоптимальный)	Уменьшение ТСЦЗ на 25–75% от исходной и/или персистенция ИРЖ, СРЖ, ИРК, или появление новой ИРЖ, СРЖ, ИРК	Прибавка ОЗ на 1–5 букв ETDRS от исходной
Плохой	Уменьшение ТСЦЗ менее чем на 25% от исходной, и/или персистенция ИРЖ, СРЖ, ИРК, или появление новой ИРЖ, СРЖ, ИРК	Отсутствие изменений или ухудшение ОЗ на 1–4 буквы ETDRS
Нет ответа	Отсутствие изменений или ухудшение параметров ТСЦЗ, ИРЖ, СРЖ и/или ОПЭ по сравнению с исходным уровнем	Ухудшение ОЗ более чем на 5 букв ETDRS от исходной через 1 мес после третьей загрузочной инъекции

Примечания. 1. Атрофия/истончение сетчатки и/или субретинальный фиброз не подразумевают плохой ответ, но препятствуют приросту ОЗ. Аналогично, минимальные изменения жидкости над рубцовой тканью необязательно означают плохой ответ. Это может быть следствием длительного заболевания, а не результатом лечения. 2. Тубуляции наружной сетчатки не являются признаком экссудативной активности. 3. Наличие ОПЭ: имеющиеся на сегодняшний день данные не указывают на то, что выравнивание ОПЭ определяет исход, однако прогрессирование ОПЭ указывает на активное заболевание и требует проведения ангиографии с индоцианином зеленым для исключения полипозной хориоидальной васкулопатии и/или пересмотра лечения. 4. Морфологические и функциональные признаки (ответы) могут не коррелировать. 5. Первичный ответ определяется после фазы инициации, т. е. на первом осмотре после третьей «загрузочной» инъекции. 6. Вторичный ответ определяется в любое время, превышающее 1 мес после третьей «загрузочной» инъекции (4–11 мес от начала лечения). 7. Поздний ответ определяется через 12 мес или позже.

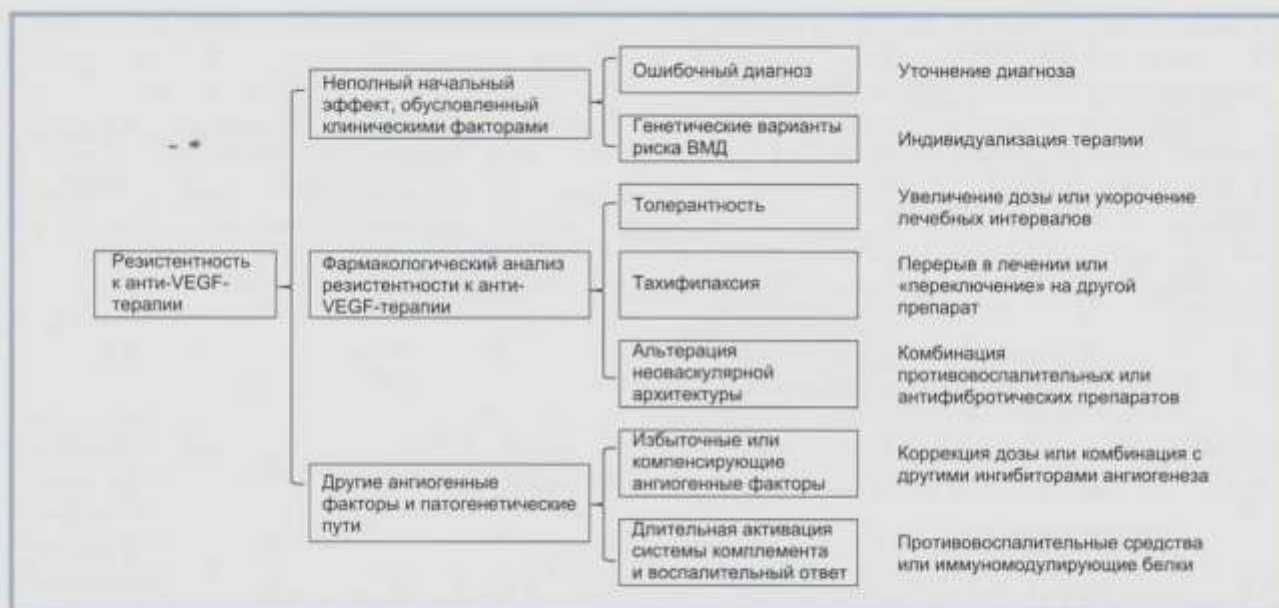
ОЗ — острота зрения, ТСЦЗ — толщина сетчатки в центральной зоне (центральное подполе 1000 мкм), ИРК — интратретинальные кисты.

шение ТСЦЗ [48]), оценивать не только толщину сетчатки, но и состояние ретиальной жидкости (различные экссудативные изменения, такие как ИРЖ, СРЖ, жидкость под пигментным эпителием, ИРК имеют однонаправленное влияние на ТСЦЗ, но могут по-разному влиять на зрительные функции [49]) и правильность проводимой терапии (нерегулярное лечение, отсутствие загрузочных инъекций или же, наоборот, проведение только загрузочной фазы в большинстве случаев вызывают декомпенсацию заболевания и появление признаков экссудативной активности [47]).

По современным представлениям, наличие ИРЖ безусловно ассоциировано со снижением ОЗ, а стабильное количество персистирующей СРЖ не оказывает негативного влияния на зрительные функции при условии проведения антиангиогенной терапии. В частности, в РКИ САТТ (1208 пациентов с нВМД, получавших лечение ранибизумабом или бевацизумабом в режимах «по потребности» или фиксированном ежемесячном) было установлено, что наличие некоторого количества остаточной СРЖ ассоциировано с лучшей динамикой ОЗ [13]. Эти данные инициировали изучение правомерности оценки остаточной СРЖ в качестве маркера успеха лечения. Проведенное с этой целью исследование FLUID (применение ранибизумаба в режиме «лечить и увеличивать интервал») не выявило дополнительных преимуществ, равно как и отрицательного влияния, более активной тактики лечения СРЖ по сравнению с менее активной [50]. По данным апостериорного (англ. post-hoc — постфактум) анализа приме-

нения афлиберцепта в режиме «лечить и увеличивать интервал» в рамках РКИ ALTAIR было установлено, что у пациентов с персистенцией СРЖ функциональные исходы были сопоставимы с группой отсутствия жидкости [51]. Как указывалось выше, доля пациентов с остаточной жидкостью значительно больше при применении бевацизумаба и ранибизумаба (от 35 до 79% по данным исследований САТТ и LUCAS), чем при использовании афлиберцепта (19–39% по результатам VIEW1, VIEW2 и HAWK/HARRIER) и бролуцизумаба (24–31% в исследовании HAWK/HARRIER). При этом анализ 96-недельного исследования HAWK/HARRIER показал, что более существенное влияние бролуцизумаба на уменьшение толщины сетчатки не коррелирует с влиянием на динамику зрительных функций (сопоставимы с результатами применения афлиберцепта). Это связано с его более существенным влиянием на СРЖ, а не на ИРЖ, с персистенцией которой связывают негативный функциональный прогноз [52]. Таким образом, наличие ИРЖ ассоциировано с худшими результатами и должно быть драйвером для активного лечения, а наличие небольшого количества остаточной стабильной СРЖ (скопление высотой до 150 мкм по данным ОКТ) не является препятствием для достижения хороших функциональных исходов [53, 54].

По мнению S. Yang и соавт. [16], говорить о «резистентности к анти-VEGF-терапии» можно как применительно к тем пациентам, у которых ответ на терапию был плохим или отсутствовал изначально, так и в случаях успешного первоначального ответа на ле-



Причины резистентности к анти-VEGF-терапии и возможные терапевтические подходы (по [16]).

Reasons for resistance to anti-VEGF therapy and possible therapeutic approaches (see [16]).

чение с последующим его медленным снижением. Известно, что резистентность может возникнуть на любом этапе лечения, т.е. анти-VEGF-терапия может потерпеть неудачу как с самого начала, так и после успешного начального периода. Изначальный неполный эффект терапии может быть вызван некоторыми клиническими факторами, такими как неверно установленный диагноз и генетическая предрасположенность пациента (см. рисунок). В то же время длительная активация других патогенных путей приводит к развитию стойкой или рецидивирующей экссудации после успешного стартового периода лечения [16, 26].

Также следует дифференцировать «фармакологические» причины резистентности к анти-VEGF-терапии. Под «толерантностью» к лекарственному препарату понимают постепенное снижение реакции пациента на конкретное лекарство при его повторном применении, связанное со снижением его физиологической концентрации и требующее увеличения дозировки или более коротких интервалов дозирования для достижения желаемого эффекта (при этом в случае временного прекращения лечения эффективность не восстанавливается). При анти-VEGF-терапии возможно развитие фармакодинамической или фармакокинетической толерантности. Фармакодинамическая толерантность обусловлена повышенной экспрессией VEGF или рецепторов к нему, изменениями в передаче сигнала или сдвигом стимулирующего влияния на неоваскуляризацию в сторону других факторов роста. Фармакокинетическая толерантность возникает из-за того, что меньшее количество вещества достигает пораженного участка (по причине его связывания нейтрализующими антителами, уве-

личенного клиренса из глаза или рефлюкса препарата во время инъекции) [16, 22, 55]. В настоящее время возможность применения более высоких доз и уменьшения интервалов между введениями анти-VEGF-препаратов, направленных на преодоление толерантности, продолжает изучаться, но пока не одобрена.

Другим механизмом резистентности является «тахифилаксия» — резкое (внезапное) снижение реакции на лекарство после его приема, которое может произойти после однократного или повторных его введений. Тахифилаксию нельзя преодолеть увеличением дозы, но эффективность лечения можно восстановить, если прекратить прием лекарства на некоторое время или увеличить интервал между приемами [16, 22, 56]. Механизм тахифилаксии при анти-VEGF-терапии нВМД до конца не выяснен, а в случае ее возникновения рекомендуется временное прекращение лечения или смена антиангиогенного препарата.

Еще одна возможная причина развития устойчивости к анти-VEGF-терапии — это изменение неоваскулярной архитектоники. На фоне хронического воспаления может происходить необратимое структурное повреждение сосудистых стенок неоваскулярного комплекса, приводящее к постоянной аномальной сосудистой проницаемости и стойкой экссудации, резистентной к анти-VEGF-препаратам. Кроме того, воспалительная стимуляция способствует прогрессированию фиброза неоваскулярной мембраны, который препятствует резорбции и снижает чувствительность к терапии. В настоящее время не существует эффективной терапии мутаций клеток эндотелия сосудов и апоптоза, развивающихся во время антиангиогенной терапии. Однако комбинация противовоспали-

тельных средств или антифибротических препаратов может играть роль в замедлении процесса хронических воспалительных изменений МНВ [16, 57].

Определенную роль в резистентности к анти-VEGF-терапии нВМД играют также дополнительные проангиогенные факторы и патогенетические механизмы. Известно, что VEGF является ключевым, но не единственным фактором, стимулирующим развитие МНВ. Ангиогенезу также могут способствовать многие другие проангиогенные белки, включая фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли, интерлейкины, фактор роста тромбоцитов (platelet-derived growth factor, PDGF) и фактор роста плаценты (placental growth factor, PlGF). Увеличение экспрессии этих факторов может стимулировать альтернативные пути передачи сигналов для ангиогенеза, которые запускают VEGF-независимую неоваскуляризацию и вызывают устойчивость к монотерапии анти-VEGF-агентами [16, 58, 59]. Следует отметить, что из существующих антиангиогенных средств афлиберцепт и конберцепт (не зарегистрирован в России) связывают не только VEGF, но и PlGF. Продолжается поиск новых терапевтических стратегий, направленных на решение данной проблемы; в частности, изучается возможность комбинированной терапии с другими ингибиторами ангиогенеза, такими как агенты против PDGF. Однако результаты применения анти-PDGF-агентов на сегодняшний день не оправдали ожиданий, поскольку такие молекулы, как пепплераниб, ринукумаб и скваламин, не продемонстрировали преимуществ комбинированного лечения перед монотерапией анти-VEGF-препаратами [60, 61].

Следует также рассматривать в качестве потенциальных причин резистентности к лечению сосуше-

ствующие с ангиогенезом звенья патогенеза нВМД, в частности активацию комплемента и воспаление, которые могут снизить чувствительность к анти-VEGF-агентам. По этой причине сохраняется интерес к комбинированной терапии с применением противовоспалительных агентов или иммуномодулирующих белков. Несмотря на неудачу, постигшую в клинических исследованиях молекулу лампализумаб, продолжают изучаться другие ингибиторы системы комплемента (например, авацинкаптад пегол и APL-2), демонстрирующие многообещающие перспективы в лечении ВМД [16, 61, 62].

Таким образом, несмотря на вывод о том, что «понимание механизмов устойчивости к анти-VEGF-терапии может помочь в принятии решений о лечении относительно того, когда переходить на другие анти-VEGF-препараты, выбирать комбинированную терапию или многоцелевое лечение, что станет настоящим прорывом в лечении неоваскулярных заболеваний ВМД» [16], следует признать: практические возможности применения таких подходов весьма ограничены. При этом изучение механизмов и попытка разработать универсальный подход к случаям «неполного ответа на анти-VEGF-терапию» продолжают, и их результаты будут представлены во второй части данного обзора.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: О.З., Е.Б.

Сбор и обработка материала: Н.Н., Т.О., Е.Б.

Написание текста: Н.Н., Т.О., Е.Б.

Редактирование: О.З.

Статья подготовлена при поддержке АО «Байер».

The article was prepared with the support of Bayer JSC.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018;392:1147-1159. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31550-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31550-2)
- Chhablani J, ed. *Choroidal Neovascularization*. Singapore: Springer; 2020. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2213-0_21#DOI
- Burton MJ, Ramke J, Marques AP, Bourne RRA, Congdon N, et al. The Lancet Global Health Commission on Global Eye Health: vision beyond 2020. *Lancet Glob Health*. 2021;9(4):489-551. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(20\)30488-5](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(20)30488-5)
- Ивахненко О.И., Нероев В.В., Зайцева О.В. Возрастная макулярная дегенерация и диабетическое поражение глаз. Социально-экономические аспекты заболеваемости. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):123-129. Ivakhnenko OI, Neroyev VV, Zaytseva OV. Age-related macular degeneration and diabetic eye lesion. Socio-economic aspects. *Vestnik oftalmologii*. 2021;137(1):123-129 (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113701123>
- Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, Wong TY. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):106-116. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70145-1)
- Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077-1084. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2019-314422>
- Farinha C, Silva R. Neovascular AMD: Clinical Features and Imaging. In: Chhablani J, ed. *Choroidal Neovascularization*. Singapore: Springer; 2020; 73-98. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2213-0_7
- Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-636. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.004>
- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD005139. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005139.pub4>
- Ruamviboonsuk P, Chotcomwong P, Nganthavee V, Pattanapongpaiboon W, Hemarat K. Clinical Trials Related to Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration. In: Chhablani J, ed. *Choroidal Neovascularization*. Singapore: Springer; 2020;259-282. https://doi.org/10.1007/978-981-15-2213-0_20
- Охотинская Т.Д., Зайцева О.В. Афлиберцепт в лечении заболеваний сетчатки. Обзор клинических исследований. *Российский офтальмологический журнал*. 2017;10(2):103-111.

- Okhotsimskaya TD, Zaitseva OV. Aflibercept for the therapy of retinal diseases. A review of clinical studies. *Rossiiskii oftalmologicheskii zhurnal*. 2017; 10(2):103-111 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2017-10-2-103-111>
12. Коротких С.А., Бобыкин Е.В. Наш опыт по повышению зрительных функций у больных с влажной формой возрастной макулярной дегенерации при замене анти-VEGF-препарата. *Офтальмологические ведомости*. 2017;10(3):67-73.
- Korotkikh SA, Bobykin EV. Our experience in visual functions' improvement in patients with «wet» age-related macular degeneration at switching from one anti-VEGF agent to another. *Oftalmologicheskiye vedomosti = Ophthalmology Journal*. 2017;10(3):67-73 (In Russ.). <https://doi.org/10.17816/OV10367-73>
13. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth C, Redford M, Ferris FL 3rd. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.03.053>
14. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, Kirchhof B, Ho A, Ogura Y, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Soo Y, Anderesi M, Groetzsch G, Sommerauer B, Sandbrink R, Simader C, Schmidt-Erfurth U. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.006>
15. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, Jaffe GJ, Tadayoni R, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89-99. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.028>
16. Yang S, Zhao J, Sun X. Resistance to anti-VEGF therapy in neovascular age-related macular degeneration: a comprehensive review. *Drug Des Devel Ther*. 2016;10:1857-1867. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S97653>
17. Wyckoff CC, Brown DM, Maldonado ME, Croft DE. Aflibercept treatment for patients with exudative age-related macular degeneration who were incomplete responders to multiple ranibizumab injections (TURF trial). *Br J Ophthalmol*. 2014;98(7):951-955. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304736>
18. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, Harding S, Johnston RL, Kelly SP, Lotery A, Mahmood S, Menon G, Sivaprasad S, Talks J, Tufail A, Yang Y. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015;29(6):721-731. <https://doi.org/10.1038/eye.2015.48>
19. Van Asten F, Rovers MM, Lechanteur YT, Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, den Hollander AI, Füsser S, Hoyng CB, van der Wilt GJ, Klevering BJ. Predicting non-response to ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21(6):347-355. <https://doi.org/10.3109/09286586.2014.949010>
20. Yazdi MH, Faramarzi MA, Nikfar S, Falavarjani KG, Abdollahi M. Ranibizumab and aflibercept for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Expert Opin Biol Ther*. 2015;15(9):1349-1358. <https://doi.org/10.1517/14712598.2015.1057565>
21. Li H, Lei N, Zhang M, Li Y, Xiao H, Hao X. Pharmacokinetics of a long-lasting anti-VEGF fusion protein in rabbit. *Exp Eye Res*. 2012;97(1):154-159. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.09.002>
22. Binder S. Loss of reactivity in intravitreal anti-VEGF therapy: tachyphylaxis or tolerance? *Br J Ophthalmol*. 2012;96(1):1-2. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-301236>
23. Arjamaa O, Minn H. Resistance, not tachyphylaxis or tolerance. *Br J Ophthalmol*. 2012;96(8):1153-1154. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2012-301823>
24. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, Chew EY, Wong WT. Tachyphylaxis after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29(6):723-731. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e3181a2c1c3>
25. Eghoj MS, Sorensen TL. Tachyphylaxis during treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2012; 96(1):21-23. <https://doi.org/10.1136/bjo.2011.203893>
26. Broadhead GK, Hong T, Chang AA. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):713-723. <https://doi.org/10.1111/aos.12463>
27. Gharbiya M, Iannetti L, Parisi F, De Vico U, Mungo ML, Marengo M. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Biomed Res Int*. 2014; 2014:273754. <https://doi.org/10.1155/2014/273754>
28. Chang AA, Li H, Broadhead GK, Hong T, Schlub TE, Wijeyakumar W, Zhu M. Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(1):188-192. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.035>
29. Hamid MA, Abdelfattah NS, Salamzadeh J, Abdelaziz STA, Sabry AM, Mourad KM, Shehab AA, Kuppermann BD. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Int J Retina Vitreous*. 2021;7(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40942-021-00299-4>
30. Arcinue CA, Ma F, Bartselli G, Sharpsten L, Gomez ML, Freeman WR. One-year outcomes of aflibercept in recurrent or persistent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(3):426-436.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2014.11.022>
31. Moon DRC, Lee DK, Kim SH, You YS, Kwon OW. Aflibercept Treatment for Neovascular Age-related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy Refractory to Anti-vascular Endothelial Growth Factor. *Korean J Ophthalmol*. 2015;29(4):226-232. <https://doi.org/10.3341/kjo.2015.29.4.226>
32. Tranos P, Vacalis A, Asteriadis S, Koukoulou S, Vachtsevanos A, Perganta G, Georgalas I. Resistance to anti-vascular endothelial growth factor treatment in age-related macular degeneration. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:485-490. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S43470>
33. Razavi S, Kodjikian L, Giocanti-Aurégan A, Dufour I, Souied E. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept in ranibizumab-refractory patients with neovascular age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*. 2021; 21(1):90. <https://doi.org/10.1186/s12886-021-01841-6>
34. Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB, Loewenstein JJ, Sobrin L, Elliott D, Vavvas DG, Miller JW, Kim IK. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(1):29-35.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.03.030>
35. Shin JY, Woo SJ, Ahn J, Park KH. Anti-VEGF-refractory exudative age-related macular degeneration: differential response according to features on optical coherence tomography. *Korean J Ophthalmol*. 2013;27(6):425-432. <https://doi.org/10.3341/kjo.2013.27.6.425>
36. Brown DM, Chen E, Mariani A, Major JC Jr, SAVE Study Group. Super-dose anti-VEGF (SAVE) trial: 2.0 mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology*. 2013;120(2):349-354. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.08.008>
37. Grewal DS, Gill MK, Sarekzy D, Lyon AT, Mirza RG. Visual and anatomical outcomes following intravitreal aflibercept in eyes with recalcitrant neovascular age-related macular degeneration: 12-month results. *Eye (Lond)*. 2014;28(7):895-899. <https://doi.org/10.1038/eye.2014.101>
38. Pulliaino CA. Recalcitrant neovascular macular degeneration after anti-VEGF therapy: an ongoing challenge. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2013; 44(2):109. <https://doi.org/10.3928/23258160-20130313-01>
39. Kanasa-Thasan A, Grewal DS, Gill MK, Lyon AT, Mirza RG. Quantification of Change in Pigment Epithelial Detachment Volume and Morphology After Transition to Intravitreal Aflibercept in Eyes With Recalcitrant Neovascular AMD: 18-Month Results. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2015;46(6):638-641. <https://doi.org/10.3928/23258160-20150610-07>
40. Kuroda Y, Yamashiro K, Miyake M, Yoshikawa M, Nakanishi H, Oishi A, Tamura H, Ooto S, Tsujikawa A, Yoshimura N. Factors Associated with Recurrence of Age-Related Macular Degeneration after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Ophthalmology*. 2015;122(11):2303-2310. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.06.053>
41. Joondaph BC. Anti-vascular endothelial growth factor injection technique for recurrent exudative macular degeneration in a telescope-implanted eye. *Retin Cases Brief Rep*. 2014;8(4):342-344. <https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000065>
42. Rezar-Dreindl S, Sacu S, Eibenberger K, Pollreis A, Bühl W, Georgopoulos M, Krall C, Weigert G, Schmidt-Erfurth U. The Intracocular Cytokine Profile and Therapeutic Response in Persistent Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(10):4144-4150. <https://doi.org/10.1167/lovs.16-19772>

43. Wang Z, Li M, Yao Y, Hu J, Tang J, Tang R, Piao Z, Qu J. Short-Term Results of Switch from Conbercept to Bevacizumab or Ranibizumab in Eyes with Persistent Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Ophthalmol*. 2020;2020:9340356. <https://doi.org/10.1155/2020/9340356>
44. Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Ferris FL, Jaffe GJ, Grunwald JE, Toth CA, Huang J, Martin DF. Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Association of Baseline Characteristics and Early Vision Response with 2-Year Vision Outcomes in the Comparison of AMD Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015; 122(12):2523-2531.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.08.015>
45. Li J, Xu J, Chen Y, Zhang J, Cao Y, Lu P. Efficacy Comparison of Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Three Subtypes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Ophthalmology*. 2018;1425707:10p. <https://doi.org/10.1155/2018/1425707>
46. Sadda SR, Tuomi LL, Ding B, Fung AE, Hopkins JJ. Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(6):878-886. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.12.026>
47. Framme C, Eter N, Hamacher T, Hasanbasic Z, Jochmann C, Johnson KT, Kahl M, Sachs H, Schilling H, Thelen U, Wiedemann P, Wachtlin J. Prospective Noninterventional Study to Assess the Effectiveness of Aflibercept in Routine Clinical Practice in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Study Group. Aflibercept for Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Routine Clinical Practice in Germany: Twelve-Month Outcomes of PERSEUS. *Ophthalmol Retina*. 2018; 2(6):539-549. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.09.017>
48. Ebner A, Michels S, Prunte C, Imesch P, Eilenberger F, Oesch S, Thomet-Hunziker IP, Hatz K. Two-year outcomes of intravitreal aflibercept in a Swiss routine treat and extend regimen for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2020;10:20256. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-76354-1>
49. Jhaveri CD, et al. Presentation at the 37th Annual Meeting of the American Society of Retina Specialists (ASRS); Chicago, IL, USA, July 26–31, 2019.
50. Arnold JJ, Markey CM, Kurstjens NP, Guymer RH. The role of sub-retinal fluid in determining treatment outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration — a phase IV randomised clinical trial with ranibizumab: the FLUID study. *BMC Ophthalmol*. 2016;16:31. <https://doi.org/10.1186/s12886-016-0207-3>
51. Ohji M, et al. Relationship between retinal fluid and functional outcomes in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen: post-hoc analysis of the ALTAIR study. Abstract and presentation at Euretina 2020, Free paper session (AMD).
52. Dugel PU et al. Presentation at the 13th Congress of the Asia-Pacific Vitreo-retina Society (APVRS); Shanghai, China, November 22–24, 2019.
53. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016; 50:1-24. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2015.07.007>
54. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF, Maguire MG. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2019;126(2):252-260. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.08.035>
55. Westfall TC, Westfall DP. Goodman and Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2011.
56. Bunnell CA. *Intensive Review of Internal Medicine*. Boston, MA: Harvard Medical School; 2009.
57. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer JJ, Li Z, Rubio RG, Lai P; HARBOR Study Group. Twelve-month efficacy and safety of 0.5 mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046-1056. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.10.014>
58. Wu E, Palmer N, Tian Z, Moseman AP, Galdzicki M, Wang X, Berger B, Zhang H, Kohane IS. Comprehensive dissection of PDGF-PDGFR signaling pathways in PDGFR genetically defined cells. *PLoS One*. 2008;3(11): e3794. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003794>
59. Rusnati M, Presta M. Fibroblast growth factors/fibroblast growth factor receptors as targets for the development of anti-angiogenesis strategies. *Curr Pharm Des*. 2007;13(20):2025-2044. <https://doi.org/10.2174/138161207781039689>
60. Dunn EN, Hariprasad SM, Sheth VS. An Overview of the Fovista and Rinucumab Trials and the Fate of Anti-PDGF Medications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48(2):100-104. <https://doi.org/10.3928/23258160-20170130-02>
61. Бобыкин Е.В. Лечение заболеваний макулы: взгляд в будущее (обзор литературы). *Отражение*. 2020;1-2(10):61-72.
62. Бобыкин Е.В. Treatment of macular diseases: a look into the future (literature review). *Otrazhenie*. 2020;1-2(10):61-72. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2686-6986-2020-1-61-72>
63. Weber BH, Charbel Issa P, Pauly D, Herrmann P, Grassmann F, Holz FG. The role of the complement system in age-related macular degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(8):133-138. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0133>

Поступила 09.07.2021

Received 09.07.2021

Принята к печати 09.09.2021

Accepted 09.09.2021

Распространенность возрастной макулярной дегенерации сетчатки среди сельского и городского населения Западного региона Азербайджана

© Я.Дж. АБДЫЕВА

Национальный центр офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой, Баку, Азербайджан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнить уровень распространенности возрастной макулярной дегенерации (ВМД) сетчатки среди сельского и городского населения.

Материал и методы. Исследование проводилось на базе выездной бригады Национального центра офтальмологии им. акад. Зарифы Алиевой, сотрудники которой в 2016 г. оказывали высококвалифицированную офтальмологическую помощь населению Западного региона Азербайджанской Республики — Гянджа-Газахского экономического района. Среди административных образований региона было выделено три типа поселений: крупный город; малые города; сельские поселения в составе административных районов. Все пациенты были осмотрены специалистами выездной офтальмологической бригады с использованием комплексных диагностических методов.

Результаты. По данным об обращаемости, уровень заболеваемости ВМД лиц в возрасте 60 лет и старше был невелик и колебался в интервале от 0,2‰ в Гадабекском районе до 1,0‰ в Геранбойском районе, межрайонное различие по уровню заболеваемости было значимым. Уровень общей заболеваемости колебался в интервале от 1,0‰ в Гадабекском районе до 3,1‰ в Геранбойском районе, при этом межрайонное различие также было значимым. Сравнение уровней распространенности патологии среди жителей крупного города, малых городов и сельских поселений в возрасте 40–49 лет подтверждает справедливость нулевой гипотезы. По данным нашего наблюдения, гендерные различия распространенности ВМД не были значимыми ($p > 0,05$).

Заключение. Сравнительная оценка уровня распространенности ВМД среди сельского и городского населения подтверждает существование высокого риска патологии в сельских поселениях. Данные о распространенности ВМД по материалам обращаемости многократно меньше фактического уровня распространенности патологии ($\geq 60\%$). Значимое увеличение риска распространенности ВМД наблюдается у лиц старше 50 лет в сельских поселениях, старше 60 лет — в городах.

Ключевые слова: сельское и городское население, распространенность, возрастная макулярная дегенерация сетчатки, Западный регион.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Абдыева Я.Дж. — <https://orcid.org/0000-0001-6904-8430>

Автор, ответственный за переписку: Абдыева Я.Дж. — e-mail: yazgula@yahoo.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Абдыева Я.Дж. Распространенность возрастной макулярной дегенерации сетчатки среди сельского и городского населения Западного региона Азербайджана. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(5):160–164. <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051160>

Prevalence of age-related macular degeneration of retina among rural and urban population of the western region of Azerbaijan

© Y.J. ABDIYEVA

National Center of Ophthalmology named after the Academician Zarifa Aliyeva, Baku, Azerbaijan

ABSTRACT

Purpose — to compare the prevalence rates of age-related macular degeneration (AMD) of retina among the rural and urban populations.

Material and methods. The study was conducted at the National Centre of Ophthalmology named after the Academician Zarifa Aliyeva, which in 2016 provided specialized ophthalmic care to the population of the western region of the Azerbaijan Republic — the Ganja-Gazakh economic region. Three types of settlements were determined among administrative units of the region: big city; small towns; rural settlements within the administrative regions. All patients were examined by specialists of the mobile ophthalmologic team using complex diagnostic methods.

Results. According to patient data, the prevalence rate of AMD among people aged 60 years and older was not high and varied within the interval of 0.2‰ in the Gadabay district to 1.0‰ in the Goranboy district with statistically significant inter-regional differences. General prevalence rate changed within the interval of 1.0‰ in the Gadabay district to 3.1‰ in the Goranboy district, also with statistically significant inter-regional differences. Comparison of the prevalence rate of this pathology among the population of a big city, small towns and rural settlements aged 40–49 years confirms the validity of the null hypothesis. According to our survey, gender differences in the prevalence rates of AMD among the population were not statistically significant ($p > 0.05$).

Conclusion. Comparative assessment of the prevalence rates of age-related macular degeneration of retina among rural and urban populations confirms its high risk in rural settlements. According to patient statistics, the prevalence rate of AMD in the available data is many times lower than its actual prevalence ($\geq 60\%$). Significant increase in AMD risk is observed in individuals aged 50 years and older in rural settlements, and 60 years and older in cities.

Keywords: rural and urban population, prevalence, age-related macular degeneration of retina, Western region.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Abdiyeva Y.J. — <https://orcid.org/0000-0001-6904-8430>

Corresponding author: Abdiyeva Y.J. — e-mail: yazgula@yahoo.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Abdiyeva Y.J. Prevalence of age-related macular degeneration of retina among rural and urban population of the western region of Azerbaijan. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(5):160–164. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137051160>

Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) сетчатки широко распространена среди людей старше 60 лет, и во всем мире ее распространенность имеет тенденцию к росту [1–11]. Современные демографические процессы, которые характеризуются снижением рождаемости и увеличением средней продолжительности жизни, способствуют росту доли пожилых людей среди населения. Это в свою очередь создает условия для возрастания риска развития макулярной дегенерации, которая является причиной тяжелой потери зрения. Современные теории о патогенезе ВМД связывают возникновение и прогрессирование этой патологии как со старением, так и с генетическим дефектом и иммунным ответом. Внешние условия, в частности избыточное воздействие солнечного света, относятся к вероятным факторам риска развития этой патологии [5]. Иммунные и генетические аспекты патогенеза ВМД широко представлены в литературе [1–10]; сведения о роли среды обитания ограничены.

Цель исследования — сравнить уровень распространенности ВМД среди сельского и городского населения.

Материал и методы

Исследование проводилось на базе выездной бригады Национального центра офтальмологии имени академика З. Алиевой, сотрудники которой в 2016 г. оказывали высококвалифицированную офтальмологическую помощь населению Западного региона Азербайджанской Республики — Гянджа-Газахского экономического района. Состав административных образований (города и районы республиканского подчинения), численность населения, доля городского и сельского населения, а также удельный вес лиц старше 59 лет приведены в табл. 1. Была собрана информация о случаях регистрации диагноза ВМД сетчатки по обращаемости по всем административным образованиям. По данным о впервые диагностированных случаях ВМД был вычислен уровень заболеваемости по обращаемости. Сведения о контингенте пациентов с этим диагнозом, находившихся под наблюдением врачей-офтальмологов, были использованы для расчета уровня распространенности (общей заболеваемости) по обращаемости.

Таблица 1. Демографическая характеристика административных образований Гянджа-Газахского экономического района
Table 1. Demographic characteristics of administrative districts in the Ganja-Gazakh economic region

Административные образования	Численность населения	Доля, %		
		городского населения	сельского населения	лиц старше 59 лет
г. Гянджа	313 249	100	—	11,51
Районы:				
Газах	95 810	23,26	76,74	11,55
Агстафа	86 596	25,11	74,89	10,64
Товуз	172 400	17,08	82,92	10,51
Шемкир	212 700	34,83	65,17	9,72
Гедабек	99 200	10,83	89,17	12,51
Дашкесан	34 800	43,47	56,53	9,77
Самух	57 100	37,90	62,10	10,17
Гектел	62 800	40,64	59,36	10,28
Геранбой	102 400	21,39	78,61	10,32
г. Нафталан	10 000	86,79	13,21	10,34

Среди административных образований региона было выделено три типа поселений:

- крупный город (г. Гянджа);
- малые города (города в составе административных районов республиканского подчинения);
- сельские поселения в составе административных районов.

В каждом типе поселений на офтальмологический осмотр были приглашены жители в возрасте 40 лет и старше. Объем выборки определен с вероятным размером предельной ошибки менее 2% при ожидаемом уровне распространенности ВМД (более 2% по данным литературы [3]). С учетом отмеченного объема выборки составлял 250 мужчин и 250 женщин для каждого из возрастных интервалов (40—49; 50—59; 60 лет и старше) в каждом типе поселений (крупный город, малые города, сельские поселения) — всего 4500 пациентов. Все пациенты были осмотрены специалистами выездной офтальмологической бригады с использованием комплексных

диагностических методов. Диагноз ВМД был обоснован при выявлении следующих признаков: наличие твердых или мягких друз, усиление или ослабление пигментации, атрофические очаги в макуле и др. У всех пациентов определяли артериальное давление и индекс массы тела, устанавливали наличие вредных привычек (курение), сахарного диабета и макулярной дегенерации в семейном анамнезе (отягощенная наследственность).

Статистическая обработка проводилась методом анализа качественных признаков [12].

Результаты

По данным об обращаемости, уровень заболеваемости лиц в возрасте 60 лет и старше с ВМД был невысок и колебался в интервале от $0,2 \pm 0,1\%$ в Гедабекском районе до $1,0 \pm 0,3\%$ в Геранбойском районе. Межрайонное различие по уровню заболеваемости значимое ($p < 0,05$; табл. 2). Уровень об-

Таблица 2. Заболеваемость и распространенность ВМД по обращаемости (1000 лиц в возрасте 60 лет и старше)

Table 2. Incidence and prevalence of AMD according to patient care statistics (1000 individuals aged 60 years and older)

Административные образования	Заболеваемость		Распространенность	
	n	%	n	%
г. Гянджа	11	$0,3 \pm 0,01$	72	$2,0 \pm 0,2$
Районы:				
Газах	4	$0,4 \pm 0,2$	25	$2,3 \pm 0,5$
Агстафа	3	$0,3 \pm 0,2$	19	$2,1 \pm 0,5$
Товуз	9	$0,5 \pm 0,2$	40	$2,2 \pm 0,4$
Шемкир	12	$0,6 \pm 0,2$	58	$2,8 \pm 0,4$
Гедабек	3	$0,2 \pm 0,1$	13	$1,0 \pm 0,3$
Дашкесан	1	$0,3 \pm 0,3$	8	$2,4 \pm 0,8$
Самух	4	$0,7 \pm 0,3$	13	$2,2 \pm 0,6$
Гекгель	6	$0,9 \pm 0,3$	17	$2,6 \pm 0,6$
Геранбой	11	$1,0 \pm 0,3$	34	$3,1 \pm 0,5$
г. Нафталан	1	$1,0 \pm 1,0$	2	$2,0 \pm 1,4$

Таблица 3. Распространенность ВМД среди городских и сельских жителей по данным комплексного офтальмологического обследования

Table 3. Prevalence of AMD among urban and rural populations according to data of complex ophthalmological examinations

Возраст, годы	Пол	Крупный город		Малые города		Сельские поселения	
		n	%	n	%	n	%
40—49	Мужчины	5	$2,0 \pm 0,9$	4	$1,6 \pm 0,8$	5	$2,0 \pm 0,9$
	Женщины	4	$1,6 \pm 0,8$	4	$1,6 \pm 0,8$	8	$3,2 \pm 1,1$
	Всего	9	$1,8 \pm 0,6^*$	8	$1,6 \pm 0,6^*$	13	$2,6 \pm 0,7^*$
50—59	Мужчины	6	$2,4 \pm 1,0^*$	8	$3,2 \pm 1,1^*$	24	$9,6 \pm 1,9^*$
	Женщины	7	$2,8 \pm 1,8^*$	9	$3,6 \pm 1,2^*$	27	$10,8 \pm 2,0^*$
	Всего	13	$2,6 \pm 0,7^*$	17	$3,4 \pm 0,8^*$	51	$10,2 \pm 1,4$
60 лет и старше	Мужчины	14	$5,6 \pm 1,5^*$	17	$6,8 \pm 1,6^*$	28	$11,2 \pm 2,0$
	Женщины	16	$6,4 \pm 1,6$	18	$7,2 \pm 1,6$	29	$11,6 \pm 2,0$
	Всего	30	$6,0 \pm 1,1^*$	35	$7,0 \pm 1,1^*$	57	$11,4 \pm 1,4$
40 лет и старше	Мужчины	25	$3,3 \pm 0,7$	29	$3,9 \pm 0,7$	57	$7,6 \pm 1,0$
	Женщины	27	$3,6 \pm 0,7$	31	$4,1 \pm 0,7$	64	$8,5 \pm 1,0$
	Всего	52	$3,5 \pm 0,5$	60	$4,0 \pm 0,5$	121	$8,1 \pm 0,7$

Примечание. В каждой возрастно-половой группе n=250. * — $p < 0,05$ при сравнении с сельской группой; * — $p < 0,05$ при сравнении с возрастной группой 60 лет и старше.

шей заболеваемости (распространенность и обращаемость) колебался в интервале от $1,0 \pm 0,3\%$ в Гадабекском районе до $3,1 \pm 0,5\%$ в Геранбойском районе. При этом межрайонное различие также было значимым ($p < 0,05$).

Данные о распространенности ВМД среди лиц в возрасте 40—49; 50—59; 60 лет и старше в крупном городе, малых городах и сельских поселениях по материалам комплексного офтальмологического осмотра приведены в табл. 3.

В крупном городе и малых городах распространенность этой патологии среди лиц в возрасте 40—49 и 50—59 лет существенно не различалась и была меньше таковой в возрастной группе 60 лет и старше.

В сельских поселениях возрастная динамика выявляемости ВМД была существенной после 50 лет.

Сравнение уровней распространенности патологии среди жителей крупного города, малых городов и сельских поселений в возрасте 40—49 лет подтверждает справедливость нулевой гипотезы ($p > 0,05$). В возрастных группах 50—59 лет и 60 лет и старше распространенность ВМД среди жителей крупного города и малых городов друг от друга существенно не отличалась, но была существенно меньше таковой среди жителей в сельских поселениях.

По данным нашего наблюдения, гендерное различие распространенности ВМД не было значимым ($p > 0,05$).

Обсуждение

Иранские ученые [3] дают сравнительную оценку распространенности ВМД в разных странах по данным литературы. Показано, что изучаемая совокупность по объему (от 150 до 19 140) и по возрастному составу (>30 лет в Китае; ≥50 лет в Австралии, сельских поселениях Индии, в Кении, Великобритании и прочих странах; ≥65 лет в Испании, Ирландии, Тайване и др.) различается. Поэтому данные о распространенности ВМД колеблются в широких ин-

тервалах (от 2,4 до 34,4%). Указанная работа иранских ученых [3], в которой распространенность ВМД в возрастных группах 40—44 и 45—49 лет составляла 2,2 и 3,8%, методологически и регионально близка нашему исследованию (по нашим данным, распространенность ВМД составляла среди обследованных в возрасте 40—49 лет $1,6 \pm 0,6\%$ в малых городах, $2,6 \pm 0,7\%$ в сельских поселениях). Возрастная динамика распространенности патологии в нашей работе соответствует таковой в наблюдениях иранских ученых [3]. Результаты нашей работы отличаются от результатов иранского исследования тем, что они показывают существенность гендерного различия (в возрасте 55—59 лет уровень патологии выше среди мужчин, а в возрасте 60—64 лет — среди женщин). В нашем исследовании гендерные различия в отношении риска распространенности ВМД не были подтверждены. Сравнительно высокий риск данной патологии среди сельских жителей в возрасте 40 лет и старше подтвержден и в работе индийских авторов [11].

Высокий риск развития ВМД среди сельских жителей может быть обусловлен воздействием внешних факторов.

Выводы

1. Сравнительная оценка уровня распространенности ВМД сетчатки среди сельского и городского населения подтверждает существенность высокого риска патологии в сельских поселениях.

2. Данные о распространенности ВМД по материалам обращаемости ($\leq 3,1 \pm 0,5\%$ в возрасте 60 лет и старше) многократно меньше фактического уровня распространенности патологии ($\geq 60\%$).

3. Существенное увеличение риска распространенности ВМД наблюдается в сельских поселениях после 50 лет, в городах — после 60 лет.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Федотова Т.С., Хокканен В.М., Трофимова С.В. Патогенетические аспекты возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Вестник ОГУ*. 2014;12(173):325–327.
Fedotova TS, Hokkanen VM, Trofimova SV. Pathogenetic aspects of age-related macular degeneration of the retina. *Vestnik OGU*. 2014;12(173):325–327 (In Russ.).
<https://doi.org/10.25198/ogs.1814.64.5.7>
2. Хороших Ю.И., Кривошеина О.И., Мелехин Е.В. Алгоритм диагностики и лечения возрастной макулярной дегенерации у пациентов с хроническим периферическим увеитом. *Бюллетень Сибирской медицины*. 2014;13(1):79–84.
Khoroshikh YuI, Krivosheina OI, Melekhin YeV. Algorithm of diagnostics and treatment of an age-related macular degeneration at patients with chronic peripheral uveitis. *Bulleten' Sibirskoj mediciny*. 2014;13(1):79–84. (In Russ.).
<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2014-1-79-84>
3. Hashemi H, Ghafary E, Khabazkhoob M, et al. Age-related macular degeneration in an Iranian population. *Iranian J Ophthalmol*. 2014;26(4):2023–2011.
<https://irjo.org/article-1-1027-en.pdf>
4. Adamus G, Chew E, Ferris F, Klein M. Prevalence of anti-rational autoantibodies in different stages of age-related macular degeneration. *BMC Ophthalmol*. 2014;14:154.
<https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-154>
5. Whitcup SM, Sodhi A, Atkinson IP, et al. The role of the immune response in age-related macular degeneration. *Int J Inflam*. 2013;2013:10.
<https://doi.org/10.1155/2013/348092>
6. Telander D. Inflammation and age-related macular degeneration (AMD). *Semin Ophthalmol*. 2011;26(3):192–197.
<https://doi.org/10.3109/08820538.2011.570849>
7. Klein R, Myers C, Cruikshanks K, et al. Markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction and the 20-years cumulative incidence of early age-related macular degeneration: The beaver dam eye study. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):446–455.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.7671>

8. Bradey DT, Zipfel PF, Hughes AE. Complement in age-related macular degeneration: a focus on function. *Eye*. 2011;25(6):683-693. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.37>
9. Morohoshi K, Ohbayashi M, Patel N, et al. Identification of anti-retinal antibodies in patients with age-related macular degeneration. *Exp Mol Pathol*. 2012;93(2):193-199. <https://doi.org/10.1016/j.yexmp.2012.03.007>
10. Buschini E, Piras A, Nuzzi R, Vercelli A. Age-related macular degeneration and drusen: neuroinflammation in the retina. *Prog Neurobiol*. 2011;95(1):14-25. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2011.05.011>
11. Nangia V, Sonus I, Kulkarni M, Matin A. Prevalence of age-related macular degeneration in rural central India. *Retina*. 2011;31(6):1179-1185. <https://doi.org/10.1097/LAE.0b013e3181f57ff2>
12. Стентон Г. *Медико-биологическая статистика*. М.: Практика; 1999. 459 с.
Stenton G. *Mediko-biologicheskaja statistika* [Biomedical statistics]. M.: Praktika; 1999. 459 p. (In Russ.).

Поступила 18.12.2020

Received 18.12.2020

Принята к печати 19.04.2021

Accepted 19.04.2021

Профессор Эдуард Сергеевич Аветисов (к 100-летию со дня рождения)

© В.П. ЕРИЧЕВ

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия

Professor Eduard Sergeevich Avetisov (to the 100th anniversary of his birth)

© V.P. ERICHEV

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

Отечественная офтальмология хранит в своей истории многие яркие имена, ставшие гордостью и достоянием страны. Одним из них по праву является имя выдающегося советского офтальмолога профессора Эдуарда Сергеевича Аветисова (рис. 1). В этом году исполняется 100 лет со дня рождения ученого, но его вклад в советскую медицинскую науку с годами становится все более зримым, не теряет своей академической актуальности, социальной важности и востребованности, оставаясь прочным фундаментом для развития современных направлений в области охраны зрения детей.

Ученый мирового масштаба, известный каждому офтальмологу на постсоветском пространстве и во многих странах мира, Э.С. Аветисов 44 года отдал служению Московскому НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, в те годы самому авторитетному в Советском Союзе офтальмологическому учреждению, из них 35 лет — в должности заместителя директора по науке, руководя и координируя всю научную работу.

Профессиональный путь Э.С. Аветисова начался в Самарканде — городе, в котором он родился. Окончив Самаркандский медицинский институт, молодой врач начал работу под руководством профессора Н.И. Медведева, мудрого педагога и замечательного человека. Уже тогда у него проявились заложенные природой незаурядные качества, которые так важны для научной деятельности: видеть «белые пятна» в науке и практике, правильно оценивать проблему, вычленив главное, находить единственно верный путь решения и добиваться цели. Это хорошо иллюстрирует первое научное исследование, оформленное в виде кандидатской диссертации и посвященное актуальной для Средней Азии 50-х годов прошлого столетия проблеме: лечению и профилактике эпидемического конъюнктивита. Но с особой силой научный, клинический и организационный потенциал Э.С. Аветисова проявился с началом работы в Москве.



Рис. 1. Профессор Эдуард Сергеевич Аветисов.

Философский склад ума, способность к глубокому теоретическому обобщению, потрясающая работоспособность, смелость в принятии решений, умение увидеть главное, сосредоточиться на перспективных направлениях, идти на шаг вперед — все это способствовало рождению новых мыслей, идей и предположений. Его научные исследования всегда отличались сочетанием фундаментальной глубины и практической направленности, он стремился к самому высокому уровню их выполнения. С революционной смелостью ученый воплощал задуманное и никогда не останавливался на достигнутом. Не случайно на стене рабочего кабинета Эдуарда Сергеевича

крупными буквами был начертан девиз: «Бороться и искать, найти и не сдаваться!».

Работы Э.С. Аветисова отличались неоспоримой новизной и разнообразием направлений. Среди основных можно назвать следующие: бинокулярное зрение и глазодвигательные нарушения; оптический нистагм; близорукость (этиология, патогенез, система профилактики прогрессирования и осложнений); рефрактогенез и динамическая рефракция; офтальмоэргономика; слабовидение; разработка средств коррекции для слабовидящих; использование лазеров в офтальмологии (диагностика и лечение). Исследования, касающиеся содружественного косоглазия, привели к развитию способов его диагностики и лечения, которые признаны не только в России, но и во всем мире. Выдвинутая Э.С. Аветисовым трехкомпонентная теория формирования миопии у детей способствует определению критериев ее прогрессирования, методов лечения и профилактики, служит ориентиром в научных исследованиях современности. Им открыта новая нозологическая форма амблиопии — дисбинокулярная амблиопия, определены закономерности зрительной фиксации при содружественном косоглазии, разработана система его хирургического лечения, заложены основы офтальмоэргономики.

Одним из главных результатов трудов профессора Э.С. Аветисова и его учеников стало опровержение умозрительной теории аномальной корреспонденции сетчаток и введение в научный обиход нового понятия — «нарушение бинокулярного зрения». Это открыло новые пути решения одной из трудных и важных проблем офтальмологии.

По каждому из предложенных и тщательно продуманных направлений Э.С. Аветисов развертывал глубокие исследования с привлечением специалистов фундаментальной науки — генетиков, физиков, химиков, морфологов. Эти исследования открыли новые пути профилактики миопии и предотвращения ее осложнений.

Профессор Аветисов фактически заложил основы учения об оптической коррекции зрения. Он одним из первых указал, что коррекция имеет две цели: максимальное улучшение зрения и способствование правильному развитию оптической системы глаза («тактическая» и «стратегическая» задачи коррекции). Их различие особенно следует учитывать в детском и подростковом возрасте. Созданная им лаборатория офтальмоэргономики и оптометрии продолжает и развивает теоретические и практические направления оптической коррекции зрения.

Особенно широкими и масштабными были исследования по многостороннему изучению склеральной оболочки глаза, патология которой является основной причиной высокой осложненной близорукости, приводящей к инвалидности по зрению. Комплекс биохимических, биомеханических и мор-

фологических исследований позволил обосновать и предложить различные виды склероукрепляющих вмешательств (операции Аветисова—Тарутты), позволяющих остановить или задержать прогрессирование миопии и развитие ее осложнений у большинства больных. Это во многом продвинуло решение острой медико-социальной проблемы близорукости. Ученики и последователи Эдуарда Сергеевича — и здесь нужно назвать имя профессора Е.П. Тарутты, в настоящее время возглавляющей созданный Э.С. Аветисовым отдел, — продолжили исследования в этом важном направлении, разработав комплексную систему повторных склероукрепляющих воздействий в комбинации с профилактической периферической лазеркоагуляцией сетчатки, позволяющую снизить темп прогрессирования миопии и предотвратить развитие дистрофических изменений глазного дна и отслойки сетчатки у детей с быстро прогрессирующей миопией.

Разработаны средства консервативного лечения прогрессирующей и осложненной миопии на основе глазных лекарственных пленок, предусматривающие коррекцию микроэлементного состава и антиоксидантного статуса сред и тканей глаза; методы и приборы для восстановления аккомодации (тренировки цилиарной мышцы по Аветисову—Мац), транссклеральная лазерная стимуляция и др. Совместно с профессором С.Л. Шаповаловым Э.С. Аветисов фактически первым поставил вопрос о разработке и внедрении в офтальмологию диагностических и лечебных лазеров и стал создателем лазер-плеоптики. В этом контексте уместно процитировать высказывание выдающегося офтальмолога современности академика С.Н. Федорова, апологета принятия радикальных решений: «К сожалению, нередко бывает, что болезнь развивается, а мы это никак не ощущаем... Значит, операция? Совсем необязательно. Ведь не зря же говорят, что хирургия — это крик терапии о помощи. Я не устаю повторять: лечение должно быть радикальным. И поэтому некоторым людям кажется, что я ратую за «нож» и только за «нож». Это совсем не так. Если можно обойтись без операции, надо обходиться. Для того и разрабатываются всевозможные профилактические методики, например, упомянутые мною работы профессора Э.С. Аветисова...» Это признание имеет особую ценность, потому что именно в те годы популяризировались кераторефракционные операции по поводу близорукости, и нередко они позиционировались не как косметические, а как лечебные вмешательства.

Принципиально новым и, как оказалось, перспективным стало направление по изучению биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. Начатые при Эдуарде Сергеевиче семинары по этой тематике благодаря лидеру данного направления доктору биологических наук Е.Н. Иомдиной превратились в традиционно проводимые в институте



Рис. 2. Э.С. Аветисов в окружении маленьких пациентов специализированного детского сада.

им. Гельмгольца научно-практические конференции с участием иностранных специалистов.

Э.С. Аветисов был одним из создателей службы охраны зрения детей и подростков в нашей стране. В тесном контакте с главным детским офтальмологом профессором А.В. Хватовой и профессором Е.И. Ковалевским была создана система специализированных кабинетов охраны зрения, детских садов, санаториев для лечения детей с рефракционной и глазодвигательной патологией, оснащенных специально разработанным комплектом отечественной аппаратуры, подготовленным медицинским персоналом. Была создана система диспансеризации детей и профилактики глазных заболеваний, организована оптометрическая служба в стране (рис. 2).

В рамках проблемы глазодвигательной и бинокулярной патологии Э.С. Аветисовым созданы клиническая классификация амблиопии, монокулярной зрительной фиксации, комплексная система плеоптики, оригинальный метод локального «засвета» по Аветисову, изучены механизмы бинокулярной адаптации и корреспонденции сетчаток при косоглазии, впервые записано поле бификсации на основе бинокулярной регистрации движений глаз. Создана система методов диплоптики. Идея Эдуарда Сергеевича по проблеме глазодвигательной и бинокулярной патологии нашли свое продолжение в работе сотрудников отдела. Под руководством профессора Т.П. Кашенко изучены клинические проявления и разработана тактика комплексного лечения циклотропии и торзионной диплопии, разработаны клиническая классификация и тактика лечения сочетанных сложных форм косоглазия и блефароптоза, созданы новые аппаратно-программные комплексы на основе жидкокристаллической техники, апробируется новый метод лечения нистагма на основе световых воздействий.

И сегодня, несмотря на так называемые реформы здравоохранения, проводимые в стране, детские офтальмологи мужественно отстаивают лучшие традиции детской офтальмологии и службы охраны зрения детей и подростков.

Творческая жизнь Э.С. Аветисова совпала с «золотым» периодом советской науки, и он был ярким олицетворением тех самых высоких идеалов. Обладая богатейшим научным и профессиональным опытом, Эдуард Сергеевич считал одной из важнейших задач в своей работе подготовку научных кадров. Он был замечательным педагогом, создателем ведущей научной школы. Под его руководством выполнено более 120 докторских и кандидатских диссертаций. Он никогда не подавлял творческую инициативу сотрудников, мог найти каждому дело по душе, создавая атмосферу научного поиска. Его ученики возглавляют кафедры, научные центры и клиники в разных городах России, Армении, Белоруссии, Узбекистана и других регионах. В связи с этим интересны воспоминания современников Э.С. Аветисова, его учеников и соратников.

Из воспоминаний доктора биологических наук Т.А. Корнюшиной: «...необыкновенная творческая и дружелюбная обстановка царила в отделе. Каждый сотрудник был неповторимой индивидуальностью, но над всеми господствовала одна воля — воля созидания и доброжелательности. Это была воля выдающегося человека — Эдуарда Сергеевича Аветисова. Без мелочной опеки и дисциплинарного контроля отдел работал как единый организм. Молодые сотрудники и маститые ученые на равных обсуждали новые разработки и полученные результаты, долго засиживаясь на работе. Основным контролем деятельности сотрудника были результаты его работы... Эдуард Сергеевич ценил мнение сотрудников отдела при обсуждении написанных им глав монографии, которые он читал нам на конференциях по средам. Соратники, окружавшие Эдуарда Сергеевича, — выдающиеся ученые И.Л. Смольянинова, Н.Ф. Савицкая, Т.П. Кашенко, Ю.З. Розенблюм, С.Л. Шаповалов, С.Я. Фридман — были его единомышленниками, они создавали обстановку, благоприятную для творческой работы».

Из воспоминаний профессора Т.П. Кашенко: «При просмотре аспирантских работ умел выбрасывать лишнее, но делал это деликатно, говоря: «...используете в другой раз» (чтобы не обидеть). Умение Эдуарда Сергеевича принимать решения и найти выход, причем «победный», — это было ему свойственно. Научные «среды» — волнующий, наполненный смыслом день! — отчеты, апробации, научные доклады, обсуждения, вопросы и ответы. Выступать перед своими — особенное волнение. Как контрастный душ! Сказать Эдуарду Сергеевичу можно было все; понимал, задумывался, вспыхивал, но всегда был отходчив и великодушен. Приносил извинения,

если чувствовал, что не прав. Было неловко за свою оплошность и досадно, что заставили его волноваться. А как увлеченно велись обсуждения по каким-либо темам! Повторить бы сейчас и услышать вновь стройную логику его мыслей! О несогласии говорили открыто. Его доверие окрыляло, вселяло уверенность; с ним было надежно. Какими захватывающими, наполненными глубоким смыслом были его лекции, выступления на научных собраниях!»

Из воспоминаний кандидата медицинских наук Х.А. Раджабли (Монреаль): «...а какие интересные он читал лекции! Как великолепно выступал на ученых советах! Никогда не забуду свое удивление, когда я, по его просьбе приводя в порядок книги на его столе, обнаружила листок, озаглавленный «неотложные дела», а этих дел было 41! И когда он только успевал? И при этом всегда был внимателен к событиям в личной жизни своих сотрудников и аспирантов. Я была очень удивлена, когда узнала, что Эдуард Сергеевич отменил праздничную встречу в отделении именно потому, что у меня в семье случилось горе. Я не знаю другого примера человека такой душевной чуткости и деликатности».

Благодаря высочайшей организации Э.С. Аветисов в потоке нескончаемых текущих и плановых дел находил время для очень ответственной и важной работы, в том числе и общественной. Эдуард Сергеевич участвовал в многолетнем не только общепланетарном, но и общесоюзном планировании научно-исследовательской работы, формировании целевых программ по офтальмологии. Почти 20 лет (до распада Советского Союза) Э.С. Аветисов был председателем правления Всесоюзного научного общества офтальмологов. Он готовил и проводил III (Киев, 1973), IV (Ташкент, 1979), V (Ашхабад, 1985)

Всесоюзные съезды офтальмологов, каждый из которых был значительным событием в профессиональном офтальмологическом сообществе. Его научные достижения были отмечены присуждением звания заслуженного деятеля науки РСФСР, Армянской ССР и Узбекской ССР.

Высок был и международный авторитет профессора Э.С. Аветисова. Он был членом Международной академии офтальмологии (куда входили 50 ведущих офтальмологов мира), членом Международной и Европейской страбологических ассоциаций, Международного офтальмоэргонимического общества. Осуществлял тесное научное сотрудничество с офтальмологами многих стран мира, в частности с немецкими, французскими, американскими и болгарскими коллегами.

В память о заслуженном деятеле науки профессоре Э.С. Аветисове в издательстве «Медицина» в 2005 г. опубликовано руководство «Зрительные функции и их коррекция у детей» под редакцией профессоров С.Э. Аветисова, Т.П. Кашенко, А.М. Шамшиновой. В книге представлены работы учеников и последователей Эдуарда Сергеевича по основным вопросам охраны зрения детей и детской офтальмологии, научному развитию которых он посвятил свою жизнь. Под редакцией академика М.А. Островского, профессора Ю.З. Розенблюма и доктора медицинских наук Т.С. Егоровой издана монография «Спектральная коррекция зрения» (2006), основы которой заложил профессор Э.С. Аветисов.

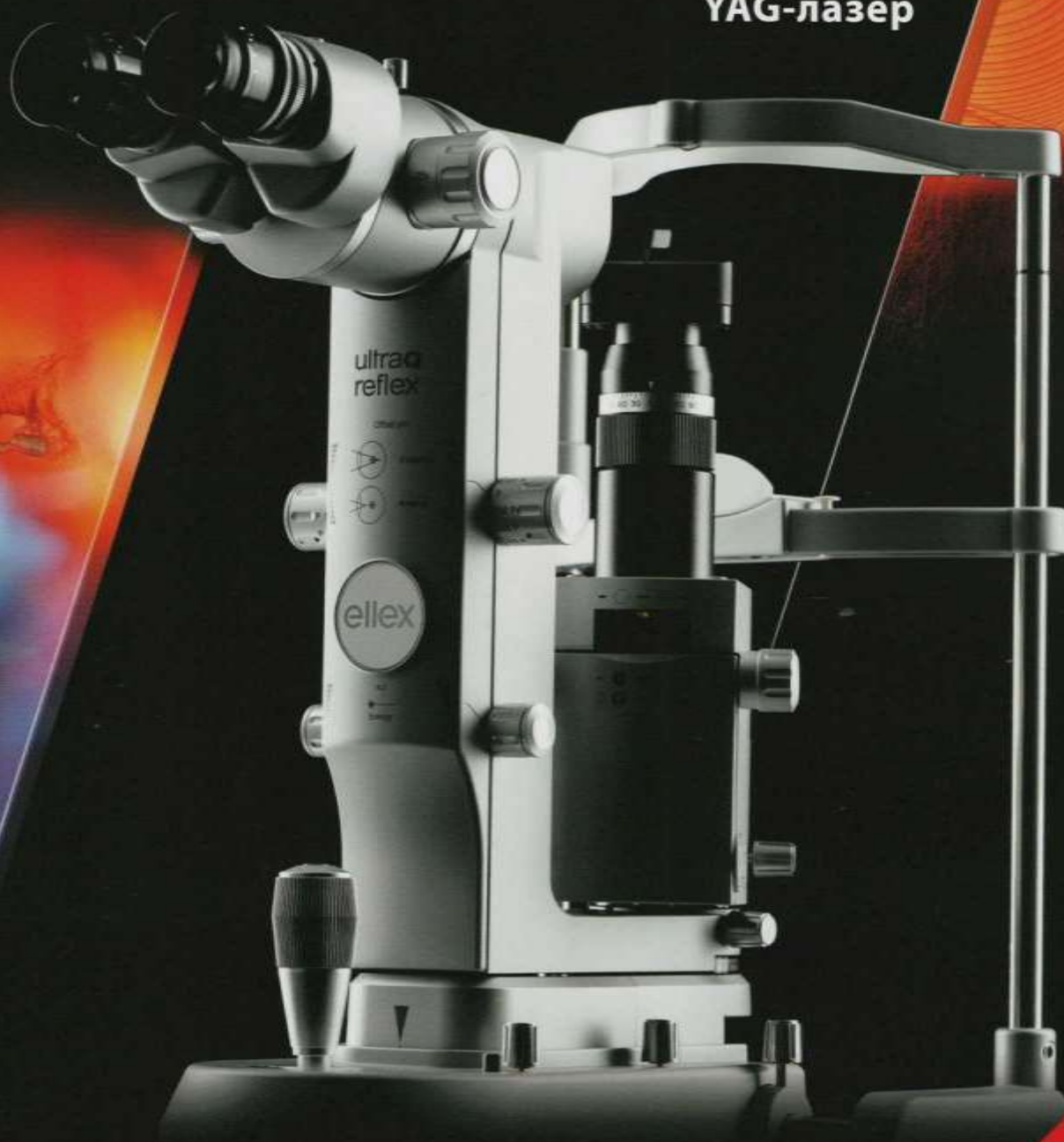
Эдуард Сергеевич Аветисов оставил яркий след в отечественной и мировой офтальмологии: большая научная школа, врачебная династия, оригинальные научные достижения, диссертации, книги... И добрую память о себе.

R-OPTICS



ultra Q reflex™

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЙ
YAG-лазер



Уникальная YAG-лазерная система ULTRA Q REFLEX

- ▲ Создана специально для проведения лазерного витреолизиса
- ▲ Позволяет проводить точное и аккуратное лечение вторичной катаракты
- ▲ Высочайшее качество оптики позволяет получить ультрачеткое изображение переднего отрезка

R-OPTICS.RU / +7 (495) 780 92 55 / info@r-optics.ru



60:40

ЛЕЧИТЬ ДАЛЬНОВИДНО



Возможность улучшения зрения с помощью проактивного дозирования в режиме «лечить и увеличивать интервал»¹

В исследовании **ALTAIR** к 96-й неделе:

- До **60%** пациентов достигли интервала между инъекциями **≥12 недель**^{1,2}
- У **>40%** пациентов был достигнут интервал между инъекциями **16 недель**²

Литература: 1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа® (ЛП-003544 от 17.07.2020). 2. Ohji M, Ayame A, Takahashi K, Kobayashi M, Terano Y. Two different treat-and-extend dosing regimens of intravitreal aflibercept in Japanese patients with wet age-related macular degeneration: 96-week results of the ALTAIR study. Abstract and presentation: EURETINA 2018 Free Paper Sessions; September 2018; Vienna, Austria.

ЭЙЛЕА® Торговое наименование препарата: Эйлеа®. Международное непатентованное наименование: Афиберцепт / Aflibercept. Лекарственная форма: раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афиберцепта. **Показания к применению** Препарат Эйлеа® показан взрослым пациентам для лечения: неоваскулярной («влажной» формы) возрастной макулярной дегенерации («влажной» формы ВМД); снижения остроты зрения, вызванного макулярным отеком вследствие окклюзии вен сетчатки (центральной вены ОЦВС) или ее ветвей (ОВЦВС); снижения остроты зрения, вызванного диабетическим макулярным отеком (ДМО); снижения остроты зрения, вызванного миопической хориоидальной неоваскуляризацией (миопической ХНВ). **Противопоказания** Повышенная чувствительность к афиберцепту или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; активная или подозреваемая интра- или периокулярная инфекция; активное тяжелое внутриглазное воспаление; беременность и период грудного вскармливания, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери превышает потенциальный риск для плода; возраст до 18 лет. **С осторожностью** При лечении пациентов с плохо контролируемой глаукомой (не следует вводить препарат Эйлеа® при внутриглазном давлении ≥ 30 мм рт. ст.); у пациентов, перенесших инсульт, транзиторную ишемическую атаку или инфаркт миокарда в течение последних 6 месяцев (при лечении ОЦВС, ОВЦВС, ДМО или миопической ХНВ); у пациентов с факторами риска нарушения целостности пигментного эпителия сетчатки. **Способ применения и дозы** Препарат Эйлеа® предназначен только для введения в стекловидное тело. Содержимое флакона следует использовать только для одной инъекции. Препарат Эйлеа® должен вводить только врач, имеющий соответствующую квалификацию и опыт интравитреальных инъекций. Рекомендованная доза препарата Эйлеа® составляет 2 мг афиберцепта, что эквивалентно 50 мкл раствора. Подробная информация о способе применения и дозы, а также о частоте инъекций содержится в полной версии инструкции препарата Эйлеа®. **Побочное действие** Наиболее распространенные нежелательные реакции включали субконъюнктивальное кровоизлияние, снижение остроты зрения, боль в глазу, катаракту, повышение внутриглазного давления, отслойку стекловидного тела и плавающие помутнения стекловидного тела. **Часто:** разрыв пигментного эпителия сетчатки*, отслойка пигментного эпителия сетчатки, дегенерация сетчатки, кровоизлияния в стекловидное тело, кортикальная катаракта, ядерная катаракта, субкапсулярная катаракта, эрозия роговицы, микроэрозии роговицы, затуманивание зрения, боль в месте введения, чувство инородного тела в глазу, слезотечение, отек века, кровоизлияния в месте введения, точечный кератит, инъекция конъюнктивы век, инъекция конъюнктивы глазного яблока. *Состояния, связанные, как известно, с «влажной» формой ВМД. Наблюдались только в исследованиях с «влажной» формой ВМД. Регистрационный номер: ЛП-003544. Актуальная версия инструкции от 17.07.2020. **Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение:** Байер АГ, Лейпциг, Германия. **Производитель (Выпускающий контроль качества):** Байер АГ, Берлин, Германия.

Отпускается по рецепту. Подробная информация содержится в инструкции по применению.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2
Тел: +7 (495) 234 20 00
www.bayer.ru
PP-EYL-RU-0060-1

ЭЙЛЕА®
(афиберцепт для интравитреальных инъекций)