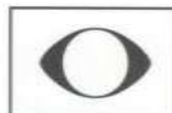


ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Том 138 • №1 • 2022
Издается с 1884 г.



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ РАСЧЕТА ТОРИЧЕСКИХ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ

ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИЯ НАБУХАЮЩЕЙ КАТАРАКТЫ С ФЕМТОЛАЗЕРНЫМ
СОПРОВОЖДЕНИЕМ

ФАКТОРНЫЙ АНАЛИЗ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЫ

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РОГОВИЦЫ ПРИ ПСЕВДОФАКИЧНОЙ БУЛЛЕЗНОЙ
КЕРАТОПАТИИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ ФУКСА

НЕСПЕЦИФИЧЕСКАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ ПОСЛЕ ИМПЛАНТАЦИИ
ПАЛЬПЕБРАЛЬНОГО ИМПЛАНТАТА

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЕТИНАЛЬНОЙ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИИ
ПЕРВИЧНОГО ЗАКРЫТОГО УГЛА И НАЧАЛЬНОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОТКРЫТОУГОЛЬНОЙ ГЛАУКОМЕ

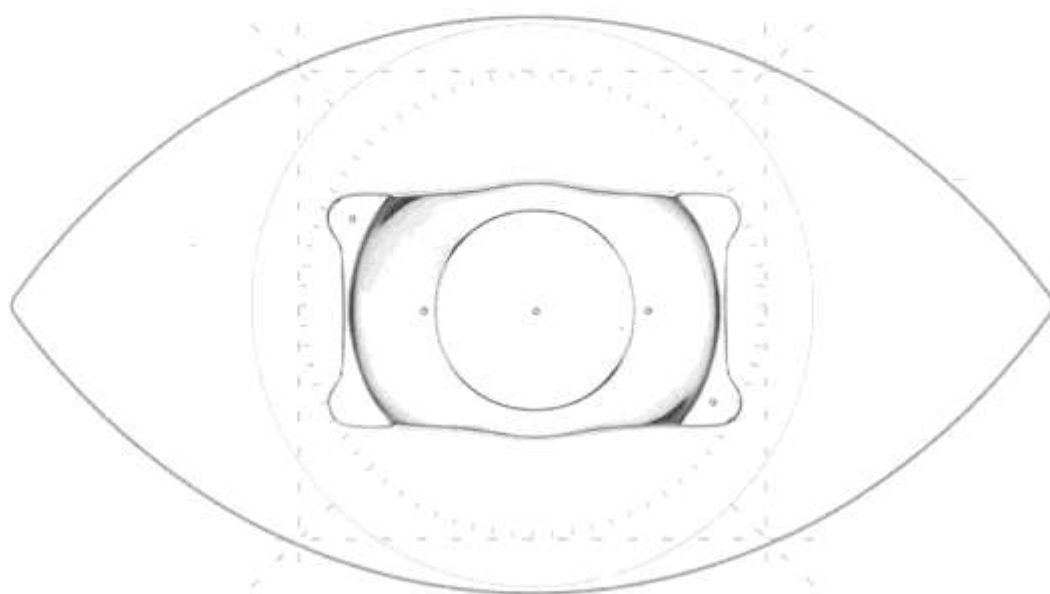




ФАКИЧНЫЕ ЛИНЗЫ STAAR



- ГИПЕРМЕТРОПИЯ до +10D
- МИОПИЯ до -18D
- АСТИГМАТИЗМ до 6D



Изготовлена
из колламера



Обратимая
процедура



Наличие на складе
в Москве



+7 (495) 646-72-51

info@focus-m.ru

www.focus-m.ru

На правах рекламы

ЯНВАРЬ—ФЕВРАЛЬ
**ВЕСТНИК
ОФТАЛЬМОЛОГИИ**
(Russian Annals of Ophthalmology)

1'2022

Том 138

Двухмесячный
научно-практический
журнал

Издаётся с 1884 г.

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

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

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

Издательство «Медиа Сфера»:

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

Адрес для корреспонденции:

127238 Москва, а/я 54, «Медиа Сфера»

Адрес редакции:

119021 Москва, ул. Россолимо,
д. 11/АБ, ФГБНУ НИИ ГБ
Тел.: +7 (499) 110-45-45 (доб. 21-48)
e-mail: vestnik.oftalmologii@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 21.02.2022
Формат 60×90 1/8. Тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 14,5. Заказ 22-Z-0277
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

М.М. БИКБОВ, д.м.н., проф. (Уфа)
Э.В. БОЙКО, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
А.Ф. БРОВКИНА, акад. РАН, проф. (Москва)
М.В. БУДЗИНСКАЯ, д.м.н. (Москва)
М.Р. ГУСЕВА, д.м.н., проф. (Москва)
Е.А. ЕГОРОВ, д.м.н., проф. (Москва)
В.П. ЕРИЧЕВ, д.м.н., проф. (Москва)
Т.П. КАЩЕНКО, д.м.н., проф. (Москва)
И.Е. ПАНОВА, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Н.К. СЕРОВА, д.м.н., проф. (Москва)
В.В. СТРАХОВ, д.м.н., проф. (Ярославль)
Е.П. ТАРУТТА, д.м.н., проф. (Москва)
С.И. ХАРЛАП, д.м.н. (Москва)
А.Г. ЩУКО, д.м.н., проф. (Иркутск)
Ю. ЮСЕФ, д.м.н. (Москва)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

А.-Г.Д. АЛИЕВ, д.м.н., проф. (Махачкала)
Л.И. БАЛАШЕВИЧ, д.м.н., проф. (Санкт-Петербург)
Д. ВЭРИТИ, д-р медицины, консультант (Лондон, Великобритания)
М.Л. ДВАЛИ, д.м.н., проф. (Тбилиси, Грузия)
Ч.Д. ДЖАРУЛЛА-ЗАДЕ, д.м.н., проф. (Баку, Азербайджан)
Ю.А. ИВАНИШКО, д.м.н., проф. (Ростов-на-Дону)
Л.А. КАТАРГИНА, д.м.н., проф. (Москва)
Н.И. КУРЫШЕВА, д.м.н., проф. (Москва)
Л.К. МОШЕТОВА, д.м.н., проф., акад. РАН (Москва)
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. Направляя статью в редакцию, авторы принимают условия договора публичной оферты. С правилами для авторов и договором публичной оферты можно ознакомиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения издателя — издательства «Медиа Сфера».

Уважаемые авторы!

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

JANUARY—FEBRUARY

1'2022

Russian Annals of Ophthalmology

Vol. 138

Bi-monthly
fundamental and practical
journal
Founded in 1884

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

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

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

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

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

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

Art and Layout: «MEDIA SPHERA»
Publishing Group

EDITORIAL BOARD:

Editor-in-Chief S.E. Avetisov, acad. of RAS, MD, PhD, professor

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

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

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)
Yu. YUSEF, MD, PhD (Moscow)

EDITORIAL COUNCIL:

A.-G.D. ALIEV, MD, PhD, professor (Makachkala)
L.I. BALASHEVICH, MD, PhD, professor (Saint-Petersburg)
D. VERITY, MD, PhD, consultant (London, United Kingdom)
M.L. DVALI, MD, PhD, professor (Tbilisi, Georgia)
Ch.D. JARULLA-ZADE, MD, PhD, professor (Baku, Azerbaijan)
YU.A. IVANISHKO, MD, PhD, professor (Rostov-on-Don)
L.A. KATARGINA, MD, PhD, professor (Moscow)
N.I. KURYSHEVA, MD, PhD, professor (Moscow)
L.K. MOSHETOVA, professor, acad. of RAS (Moscow)
S.A. MEDVEDEV, MD, PhD, professor (Bishkek, Kyrgyzstan)
S.H. 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

<i>Шухаев С.В., Бойко Э.В., Кудлахмедов Ш.Ш.</i> Сравнительная оценка точности расчета торических интраокулярных линз	5
<i>Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И.</i> Факоэмульсификация набухающей катаракты с фемтолазерным сопровождением	13
<i>Загидуллина А.Ш., Азнабаев Б.М., Зулкарнеев Р.Х.</i> Факторный анализ риска развития первичной открытоугольной глаукомы	23
<i>Фисенко Н.В., Труфанов С.В., Демур Т.А.</i> Морфологические особенности роговицы при псевдофакичной буллезной кератопатии и эндотелиальной дистрофии Фукса	31
<i>Груша Я.О., Фетцер Е.И., Федоров А.А., Исмаилова Д.С.</i> Неспецифическая воспалительная реакция после имплантации пальпебрального имплантата	38
<i>Курышева Н.И., Шарова Г.А.</i> Сравнительное исследование ретиальной микроциркуляции при заболевании первичного закрытого угла и начальной первичной открытоугольной глаукоме	44

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

<i>Бабушкин А.Э., Саитова Г.Р., Матюхина Е.Н.</i> Вирусный конъюнктивит как первый признак коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение)	52
<i>Соболев Н.П., Тепловодская В.В., Судакова Е.П.</i> Способ хирургического лечения пациентов с глазокожной формой альбинизма с применением искусственной радужки	58

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

<i>Тепловодская В.В., Соболев Н.П., Морина Н.А., Журавлев А.С., Судакова Е.П.</i> Коррекция аметропий с помощью заднекамерных факичных интраокулярных линз	64
<i>Труфанов С.В., Маложен С.А., Антонов А.А., Макарова М.А.</i> Современные возможности офтальмотонометрии при патологических изменениях роговицы	71
<i>Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э.</i> История развития и перспективы метода микропериметрии в диагностике патологии макулярной зоны сетчатки и зрительного нерва	78
<i>Сафонова Т.Н., Медведева Е.С.</i> Современные возможности исследования состава секрета мейбомиевых желез	84
<i>Зайцева О.В., Нероева Н.В., Охотимская Т.Д., Бобыкин Е.В.</i> Современный взгляд на проблему недостаточной эффективности антиангиогенной терапии возрастной макулярной дегенерации	90

ДИСКУССИЯ

<i>Аветисов С.Э., Гридин В.Н., Бубнова И.А., Лебедев А.С., Новиков И.А.</i> Перспективы раннего выявления кератоконуса на основе построения систем машинной диагностики структурных изменений роговицы	100
---	-----

ЛЕКЦИЯ

<i>Еричев В.П.</i> Простагландины в офтальмологии	107
--	-----

ИСТОРИЯ ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Профессор Аркадий Александрович Каспаров (1936—2018) (к 85-летию со дня рождения)	115
---	-----

ORIGINAL ARTICLES

<i>Shukhaev S.V., Boiko E.V., Kudlakmedov S.S.</i> Comparative assessment of the accuracy of toric intraocular lens calculations	5
<i>Pirogova E.S., Fabrikantov O.L., Nikolashin S.I.</i> Femtolasar-assisted phacoemulsification of intumescent cataract	13
<i>Zagidullina A.Sh., Aznabaev B.M., Zulkarneev R.Kh.</i> Factor analysis of the risk of developing primary open-angle glaucoma	23
<i>Fisenko N.V., Trufanov S.V., Demura T.A.</i> Morphological features of the cornea in eyes with pseudophakic bullous keratopathy and Fuchs endothelial corneal dystrophy	31
<i>Grusha Y.O., Fettser E.I., Fedorov A.A., Ismailova D.S.</i> Nonspecific inflammatory reaction after implantation of palpebral implants	38
<i>Kuryshcheva N.I., Sharova G.A.</i> Comparative study of retinal microcirculation in primary angle closure disease and early primary open-angle glaucoma	44

GUIDELINES FOR PRACTITIONER

<i>Babushkin A.E., Saitova G.R., Matyukhina E.N.</i> Viral conjunctivitis as the first sign of COVID-19 infection (clinical observation)	52
<i>Sobolev N.P., Teplovodskaya V.V., Sudakova E.P.</i> Method of surgical treatment of patients with oculocutaneous albinism using artificial iris	58

LITERATURE REVIEWS

<i>Teplovodskaya V.V., Sobolev N.P., Morina N.A., Zhuravlev A.S., Sudakova E.P.</i> Correction of ametropia with posterior chamber phakic intraocular lens	64
<i>Trufanov S.V., Malozhen S.A., Antonov A.A., Makarova M.A.</i> Modern capabilities of ophthalmic tonometry in pathologically altered corneas	71
<i>Krivosheeva M.S., Ioyleva E.E.</i> The history and prospects of the microperimetry method in diagnosis of pathologies of the macular region and the optic nerve	78
<i>Safonova T.N., Medvedeva E.S.</i> Modern possibilities of studying the composition of meibomian glands secretion	84
<i>Zaytseva O.V., Neroeva N.V., Okhotsimskaya T.D., Bobykin E.V.</i> Current view on the issue of insufficient effectiveness of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration	90

DISCUSSION

<i>Avetisov S.E., Gridin V.N., Bubnova I.A., Lebedev A.S., Novikov I.A.</i> Prospects for early detection of keratoconus based on systems built for computer-assisted diagnostics of structural changes in the cornea	100
--	-----

LECTURE

<i>Erichiev V.P.</i> Prostaglandins in ophthalmology	107
---	-----

HISTORY OF OPHTHALMOLOGY

Professor A.A. Kasparov (1936—2018) (to the 85 th anniversary of his birth)	115
--	-----

Сравнительная оценка точности расчета торических интраокулярных линз

© С.В. ШУХАЕВ¹, Э.В. БОЙКО¹⁻³, Ш.Ш. КУДЛАХМЕДОВ²

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

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия;

³ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнить точность расчета торической интраокулярной линзы (ИОЛ) с использованием трех современных торических калькуляторов.

Материал и методы. В исследование были включены 35 пациентов (35 глаз), которым была выполнена факоэмульсификация с имплантацией торической ИОЛ (EnVista Toric). Для расчета остаточного послеоперационного рефракционного астигматизма использовали три калькулятора: EnVista Toric Calculator (онлайн-калькулятор), ASSORT Toric IOL Calculator (ASSORT) и калькулятор Кейна (Kane formula). Для определения ошибки расчета по каждому калькулятору использовали векторный анализ.

Результаты. Среднее абсолютное отклонение прогнозируемого остаточного астигматизма от фактического в диоптриях распределилось следующим образом: $(0,82 \pm 0,58) \rightarrow (0,70 \pm 0,67) \rightarrow (0,72 \pm 0,76)$, а центроидная ошибка составила 0,08; 0,06 и 0,10 при использовании онлайн-калькулятора, ASSORT и калькулятора Кейна соответственно. Отмечено значимо меньшее отклонение у калькуляторов ASSORT и Кейна по сравнению с онлайн-калькулятором ($p < 0,05$).

Заключение. Торические калькуляторы ASSORT Toric IOL Calculator и калькулятор Кейна показали более высокую точность расчета торической ИОЛ по сравнению с EnVista Toric Calculator.

Ключевые слова: общий роговичный астигматизм, задний роговичный астигматизм, торическая интраокулярная линза, векторный анализ, хирургия катаракты.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Шухаев С.В. — e-mail: shukhaevsv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7047-615X>

Бойко Э.В. — e-mail: boiko111@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Кудлахмедов Ш.Ш. — e-mail: shakir47@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6047-3828>

Автор, ответственный за переписку: Шухаев С.В. — e-mail: shukhaevsv@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Шухаев С.В., Бойко Э.В., Кудлахмедов Ш.Ш. Сравнительная оценка точности расчета торических интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):5–12. <https://doi.org/10.17116/oftalma20221380115>

Comparative assessment of the accuracy of toric intraocular lens calculations

© S.V. SHUKHAEV¹, E.V. BOIKO¹⁻³, S.S. KUDLAKHMEDOV²

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

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia;

³S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Purpose — to compare the accuracy of toric intraocular lens (IOL) calculations on three modern toric calculators.

Material and methods. The study comprised 35 eyes of 35 patients who underwent phacoemulsification with toric IOL implantation (EnVista Toric). Residual postoperative refractive astigmatism was calculated on three calculators: EnVista Toric Calculator, ASSORT Toric IOL Calculator and the Kane formula. Prediction error for each calculator was determined using vector analysis.

Results. The mean absolute deviation of predicted postoperative refractive astigmatism over actual astigmatism in diopters was distributed in the following way: 0.82 ± 0.58 , 0.70 ± 0.67 and 0.72 ± 0.76 using EnVista Toric Calculator, ASSORT Toric IOL Calculator and the Kane formula, respectively. Centroid prediction error was 0.08 (EnVista Toric Calculator), 0.06 (ASSORT) and 0.10 (Kane formula). There was a significantly smaller deviation using ASSORT and the Kane formula compared to the online calculator ($p < 0.05$).

Conclusions. Toric calculators ASSORT Toric IOL Calculator and the Kane formula showed higher accuracy of toric IOL calculation than EnVista Toric Calculator.

Keywords: total corneal astigmatism, posterior corneal astigmatism, toric IOL, vector analysis, cataract surgery.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Shukhaev S.V. — e-mail: shukhaevsv@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-7047-615X>

Boiko E.V. — e-mail: boiko111@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7413-7478>

Kudlakmedov S.S. — e-mail: shakir47@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6047-3828>

Corresponding author: Shukhaev S.V. — e-mail: shukhaevsv@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Shukhaev SV, Boiko EV, Kudlakmedov SS. Comparative assessment of the accuracy of toric intraocular lens calculations. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20221380115>

На сегодняшний день к остроте зрения после факоэмульсификации возрастной катаракты предъявляются все более высокие требования [1]. Повышенное внимание уделяется послеоперационному рефракционному исходу и достижению высоких зрительных функций без применения дополнительной оптической коррекции. Важным фактором в снижении зрения из-за рефракции является астигматизм: по данным последних исследований [2], величина дооперационного роговичного астигматизма в 57,7% случаев превышает 0,75 дптр. Послеоперационный астигматизм — одна из основных причин низкого зрения после хирургического лечения катаракты и рефракционной лентасктомии [3]. При этом цилиндрический компонент свыше 1,25 дптр встречается у 29% пациентов после операции по удалению катаракты [2, 4]. Одним из современных вариантов коррекции роговичного астигматизма во время хирургического лечения катаракты является имплантация торической интраокулярной линзы (ИОЛ).

Торические ИОЛ позволяют скомпенсировать роговичный астигматизм и повысить некорригированную остроту зрения [1, 5, 6]. Тем не менее результаты коррекции торическими ИОЛ не всегда предсказуемы [7]. Относительная точность измерения переднего роговичного астигматизма [8], низкая точность расчета роговичного хирургически индуцируемого астигматизма (ХИА) [9], недопонимание значения заднего роговичного астигматизма [10], ошибки в позиционировании торической ИОЛ согласно целевой оси [11–13] — все эти факторы ведут к тому, что полученный послеоперационный рефракционный астигматизм значительно отличается от прогнозируемого. По этим причинам интраокулярная коррекция роговичного астигматизма по своей точности все еще далека от кераторефракционной хирургии [14, 15]. Остаточный же послеоперационный астигматизм, особенно после имплантации торических ИОЛ, плохо предсказуем и может значительно влиять на конечный функциональный результат. Одной из возможных причин относительно невысокой предсказуемости функциональных результатов хирургии является сложность оценки дооперационных данных кератометрии [12, 16]. Большая часть современных формул расчета сферозэквивалента ИОЛ базируются на оценке оптической силы роговицы

на основе кератометрического индекса 1,3375 [17]. Торические калькуляторы пережили в последнее время период бурного развития и доработки. Современные версии торических калькуляторов не только применяют эмпирические поправки к переднему астигматизму с целью учета заднего, но и позволяют использовать непосредственно измеренный задний или общий роговичный астигматизм.

Торический калькулятор ASSORT, разработанный доктором Н. Альпинсом¹, использует векторный анализ и позволяет учитывать при вычислениях непосредственно измеренный общий астигматизм роговицы. Еще один современный калькулятор — торический калькулятор Кейна (Kane formula) — использует формулу Кейна для расчета эффективной позиции ИОЛ (ELP) и усовершенствованный алгоритм, включающий принципы регрессии, теоретической оптики и искусственного интеллекта для расчета общего роговичного послеоперационного астигматизма [18]. Использование данных послеоперационной рефракции в большом количестве выверенных случаев позволяет при применении данного метода более точно прогнозировать целевой роговичный астигматизм с использованием нейросетей. Однако формула Кейна — это «закрывающаяся» формула, и детальной информации о принципах ее работы в литературных источниках не содержится.

Появление и широкое использование торических ИОЛ, позволяющих корригировать роговичный астигматизм и направленных на обеспечение максимальной независимости от очков, требуют от хирургов не только безопасного и качественного проведения факоэмульсификации, но и повышения точности в оценке кератометрии и выборе наиболее точного калькулятора.

Цель исследования — сравнить эффективность коррекции правильного роговичного астигматизма торической монофокальной ИОЛ с применением классического расчета по передней поверхности роговицы на онлайн-калькуляторе фирмы-производителя, торического калькулятора ASSORT с использованием данных общей оптической силы роговицы (Total Corneal Refractive Power, TCRP; Pentacam HR,

¹См.: Alpina Statistical System for Ophthalmic Refractive Surgery Techniques. URL: <https://assort.com/assort-toric-iol-calculator> (дата обращения: 28.12.20).

Oculus, Германия) и с применением торического калькулятора Кейна.

Материал и методы

Работа выполнена в Санкт-Петербургском филиале ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (в редакции 2003 г.). Все пациенты подписывали информированное согласие на диагностическое обследование и хирургическое вмешательство.

В исследование были включены 35 пациентов (35 глаз). Критерии включения в исследование: верифицированный диагноз «Катаракта и роговичный астигматизм более 1 дптр», подтвержденный данными кератотомографии. Всем пациентам была выполнена факоэмульсификация с имплантацией торической ИОЛ (EnVista Toric).

На дооперационном этапе всем пациентам было проведено комплексное (рутинное) офтальмологическое обследование. Дополнительно для оценки кератометрии использовали кератотомограф Pentacam HR (Oculus, Германия), для оценки основных биометрических показателей — оптический биометр OA 2000 (Topcon, Япония), для расчета сферозэквивалента — формулу Кейна².

Неправильная А-константа будет влиять на расчет эффективного положения ИОЛ и, соответственно, повлияет на точность расчета торического хрусталика. Согласно методологическим рекомендациям [19], в научных исследованиях, посвященных сравнению различных формул расчета сферозэквивалента, предварительно должна выполняться оптимизация констант в рамках групп пациентов, включенных в это исследование. В настоящем исследовании для расчета сферозэквивалента использовали только формулу Кейна и А-константу 119,2³. Одна формула и константа, не оптимизированная в группе исследования, могут давать определенную ошибку расчета эффективного положения ИОЛ, но, поскольку эта ошибка будет одинаковой у всех пациентов, она не повлияет на расчет торичности ИОЛ.

У каждого пациента расчет ИОЛ выполняли с применением трех вариантов торических калькуляторов. Торичность ИОЛ для каждого случая хирург выбирал исходя из собственного опыта, для дальнейшего анализа использовали расчетные данные остаточного послеоперационного астигматизма по каждому калькулятору согласно выбранной торичности ИОЛ. Соответственно были сформированы три группы расчета:

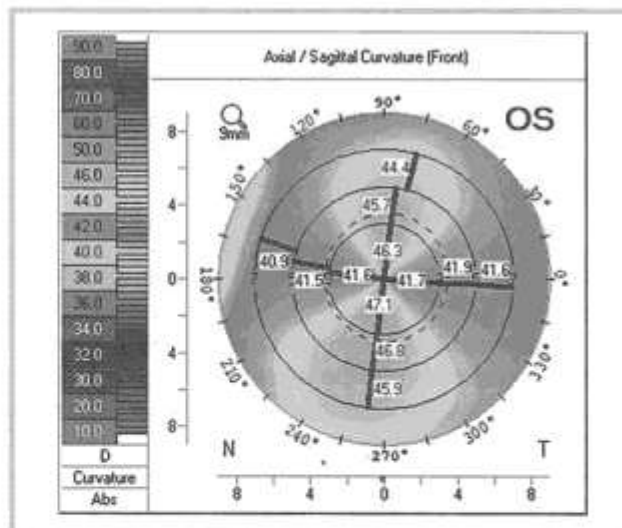


Рис. 1. Топограмма оптической силы роговицы передней поверхности в актуальной зоне для расчета в онлайн-калькуляторе и калькуляторе Кейна.

Fig. 1. Topography map of optical power of the cornea in the relevant zone for calculation in the online calculator and the Kane formula.

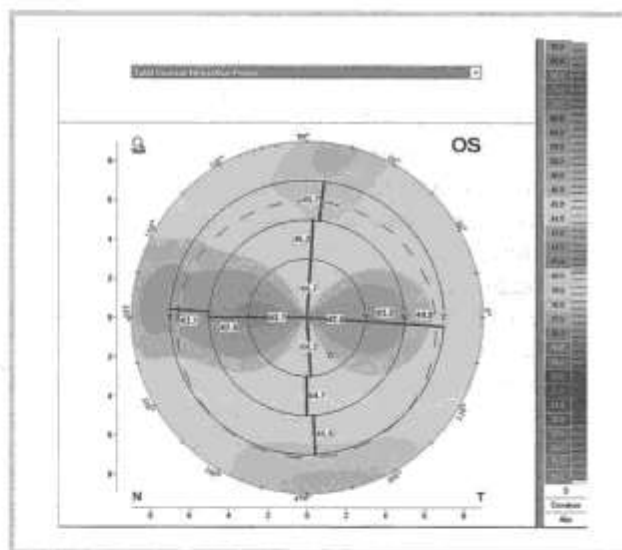


Рис. 2. Томограмма общей оптической силы роговицы в актуальной зоне для расчета в калькуляторе ASSORT.

Fig. 2. Tomogram of total optical power of the cornea in the relevant zone for calculation in the ASSORT calculator.

1) онлайн-калькулятор фирмы-производителя⁴ и данные классической кератометрии (рис. 1) с карты Pentacam Axial/Sagittal (1-я группа — онлайн-калькулятор);

2) ASSORT Toric IOL Calculator⁵ и данные общей оптической силы роговицы (Total Cornea Refractive Power, TCRP) с карты Pentacam Power Distribution (рис. 2; 2-я группа — ASSORT);

²См.: Kane formula. URL: <https://www.iolformula.com/> (дата обращения: 28.12.20).

³См.: ULIB. User Group for Laser Interference Biometry. URL: oculsoft.de/ulib (дата обращения: 28.12.20).

⁴См.: Envista. URL: envista.toriccalculator.com (дата обращения: 28.12.20).

⁵См.: Assort. URL: <https://assort.com> (дата обращения: 28.12.20).

3) Kane Toric Calculator и данные классической кератометрии с карты Pentacam Axial/Sagittal (3-я группа — калькулятор Кейна).

Общая оптическая сила роговицы в Pentacam рассчитывается с применением метода трассировки лучей и базового закона преломления Снелла. Моделируется ход лучей через переднюю поверхность, строму и заднюю поверхность в различных участках роговицы. Таким образом, TCRP потенциально является одним из самых точных методов оценки общей оптической силы роговицы. Однако в настоящий момент не многие формулы позволяют использовать этот показатель в расчете сферозэквивалента и торического компонента.

Критериями исключения были неправильный роговичный астигматизм, любые хирургические вмешательства в анамнезе, любые патологические изменения роговицы, подвывих хрусталика, любые интраоперационные осложнения, значительная ротация ИОЛ относительно целевой оси в послеоперационном периоде (более 3°), острота зрения в отдаленные сроки менее 0,5 по причинам, не связанным с оптикой глаза.

Всем пациентам была выполнена классическая мануальная факоэмульсификация одним хирургом с использованием одной техники дробления ядра (Stop & Chop). После бимануальной аспирации кортикальных масс имплантировали ИОЛ в капсульный мешок, ротировали ее там и устанавливали согласно целевой оси с использованием двойного контроля — мануальной и электронной (Verion) систем разметки.

В рамках настоящего исследования был использован так называемый «real-world»-подход, который предполагает использование измеренного дооперационного общего роговичного астигматизма с учетом индивидуального предварительно рассчитанного роговичного ХИА вместо измеренного послеоперационного общего роговичного астигматизма [18]. Ротационную стабильность ИОЛ оценивали в позднем периоде и, учитывая, что она не превышала 1–2° отклонения, использовали расчетные данные положения торической ИОЛ относительно целевой оси. Через 3–6 мес после операции оценивали рефракционный остаточный астигматизм, величину которого использовали для вычисления ошибки расчета торического хрусталика.

Статистическая обработка данных. При оценке эффективности имплантации торических ИОЛ необходимо было выполнить сравнение полученного рефракционного астигматизма с расчетным. За прогнозируемое изменение рефракционного астигматизма принимали сумму векторов роговичного и ИОЛ-индуцируемого астигматизма:

Общий расчетный ХИА = расчетный роговичный ХИА + расчетный хрусталиковый ХИА.

В настоящем исследовании мы использовали классический векторный и центроидный анализ

для определения ошибки расчета торического компонента путем сравнения расчетного (прогнозируемого) остаточного астигматизма с фактическим послеоперационным рефракционным астигматизмом [20]. Для оценки данных векторного анализа были использованы методы классического статистического анализа в среде «R». С целью проверки нормальности распределения количественных признаков применяли тест Шапиро—Уилка. Для сравнения значений количественных признаков в зависимых выборках был применен критерий Уилкоксона. Поскольку количественные признаки, рассматриваемые в настоящей работе, не были нормально распределенными, то описательная статистика в результирующих таблицах представлена в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха [25-й; 75-й перцентили]. Кроме того, для каждой выборки количественных признаков были подсчитаны выборочное среднее (M) и выборочное стандартное отклонение (s), что указано в таблицах в виде $M \pm s$.

Результаты

В табл. 1 приведены демографические данные, биометрические показатели и информация об имплантируемых ИОЛ.

В табл. 2 приведены средняя и срединная векторные ошибки, центроидная ошибка и процент глаз с ошибкой менее 0,5 дптр.

На рис. 3 показано распределение глаз со средней абсолютной ошибкой менее 0,5—1,5 дптр.

Как видно из рис. 3, доли случаев ошибки расчета менее 0,5 дптр распределились следующим образом: калькулятор ASSORT — 65,7%, калькулятор Кейна — 60% и онлайн-калькулятор — 54,3%. Важно отметить, что ни один калькулятор не смог избежать случаев с расчетной ошибкой менее 1,5 дптр.

На рис. 4–6 приведены графики центроидной ошибки расчета с данными стандартного отклонения центроида для каждой формулы.

Таблица 1. Возраст, гендерная принадлежность и биометрические показатели глаз пациентов

Table 1. Demographic data of patients and biometric parameters of the eyes

Показатель	Значение
Возраст, годы, $M \pm \sigma$	66 ± 13,3
Мужской пол, n (%)	12 (34,3)
Женский пол, n (%)	23 (65,7)
Правый глаз, n (%)	19 (54,3)
Левый глаз, n (%)	16 (45,7)
Осевая длина глаза, мм, $M \pm \sigma$	24,6 ± 2,19
Глубина передней камеры, мм, $M \pm \sigma$	3,14 ± 0,48
Толщина хрусталика, мм, $M \pm \sigma$	4,47 ± 0,50
Роговичный астигматизм, дптр, $M \pm \sigma$	2,30 ± 1,22
Сферический компонент ИОЛ (сферозэквивалент), дптр, $M \pm \sigma$	18,89 ± 6,29

Таблица 2. Средняя (MAE) и срединная (MedAE) векторные ошибки, центроидная ошибка, процент глаз с ошибкой менее 0,5 дптр по каждому калькулятору

Table 2. Mean absolute and median absolute prediction errors (MAE and MedAE), centroid error, percentage of eyes with an error of less than 0.5 D for each calculator

Показатель	Онлайн- калькулятор	ASSORT	Калькулятор Кейна
MAE, дптр*, $M \pm \sigma$	$0,82 \pm 0,58$	$0,70 \pm 0,67$	$0,72 \pm 0,76$
MedAE, дптр, Me (IQR)	0,66 (0,585)	0,62 (0,585)	0,54 (0,905)
Центроидная ошибка**	$0,08^\circ$ ($63 \pm 1,05$)	$0,06^\circ$ ($18 \pm 0,98$)	$0,10^\circ$ ($82 \pm 1,05$)
$\pm 0,5$ дптр (%)	54,3	65,7	60

Примечание. * — статистически значимо меньшую ошибку показали калькуляторы ASSORT и Кейна по сравнению с данными онлайн-калькулятора ($p < 0,04$). При сравнении данных ASSORT и калькулятора Кейна между собой значимой разницы не выявлено ($p = 0,83$); ** — средний центроид: диоптрии $^\circ$ (градусы $\pm$ стандартное отклонение центроида) [20].

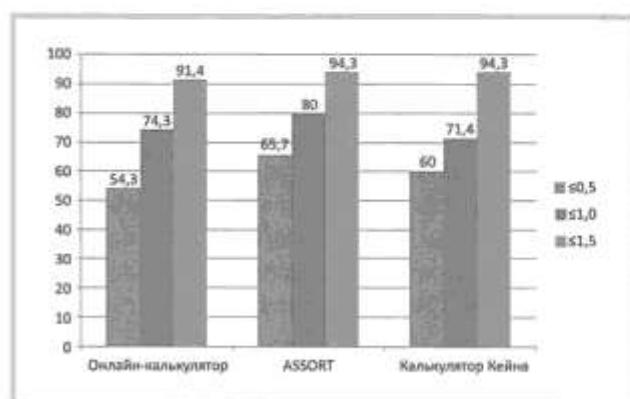


Рис. 3. Число случаев с MAE менее 0,5; 1,0 и 1,5 дптр по каждому калькулятору, %.

Fig. 3. Percentages of eyes with MAE of less than 0.50, 1.00 and 1.5 D for each calculator, %.

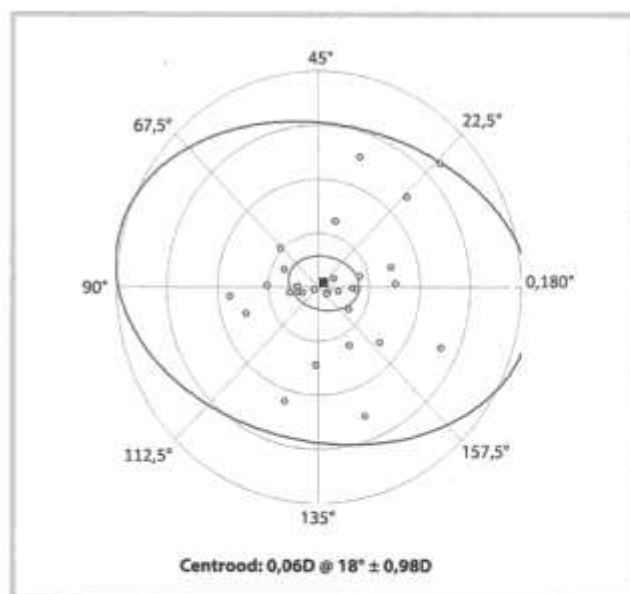


Рис. 5. Центроидная ошибка калькулятора ASSORT.

Fig. 5. Centroid error of the ASSORT calculator.

Обсуждение

Расчет торического хрусталика на протяжении многих лет базировался на данных классической кератометрии, основанной на формуле гауссов-

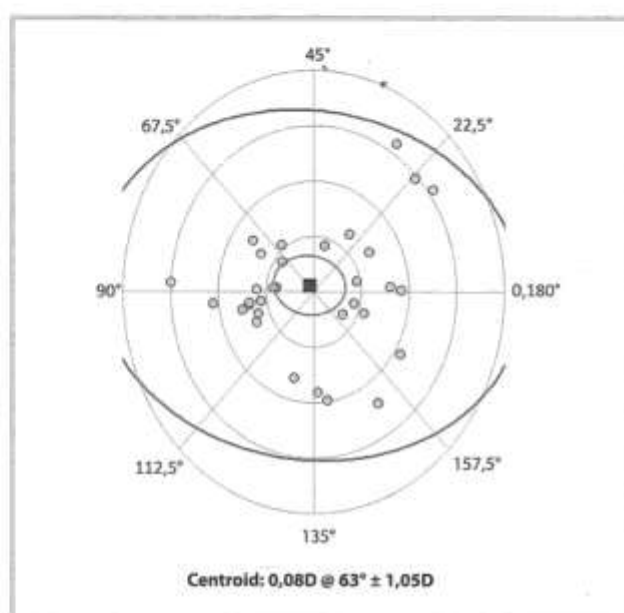


Рис. 4. Центроидная ошибка онлайн-калькулятора.

Fig. 4. Centroid error of the online calculator.

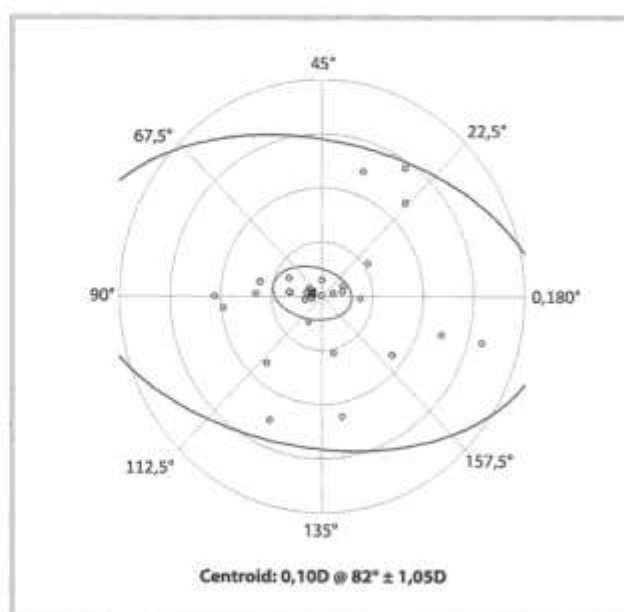


Рис. 6. Центроидная ошибка калькулятора Кейна.

Fig. 6. Centroid error of the Kane formula.

ской оптики с использованием оптического индекса 1,3375. Значение цилиндра в плоскости роговицы при этом строго соответствует цилиндру измеренной передней поверхности. Однако было установлено, что при подобном варианте расчета прямой роговичный астигматизм, как правило, гиперкорректировался торическим хрусталиком, а обратный — недокорректировался [21]. Необходимость оценки заднего роговичного астигматизма стала очевидной, однако большинство используемых формул были адаптированы под классическую кератометрию. Поэтому был предложен ряд эмпирических поправок, косвенно оценивающих астигматизм задней поверхности на основе данных стандартной кератометрии, данных биометрии или других показателей [22–24].

В последние годы стали появляться формулы, позволяющие учитывать в расчете непосредственно измеренную заднюю поверхность роговицы [25]. Для точной оценки общего дооперационного роговичного астигматизма из исходно имеющихся данных классической кератометрии (передняя поверхность, преобразованная в общую оптическую силу) и кератометрии только задней поверхности необходимо выполнить определенный перерасчет, как это реализовано в торическом калькуляторе Барретта [26]. В распоряжении хирурга есть приборы, которые позволяют измерить общую оптическую силу роговицы с учетом не только передней и задней поверхностей, но и данных кератопахиметрии в различных ее участках [27]. Одна из первых формул, дающая возможность использовать такие данные, — это формула, предложенная Ноэлем Альпинсом, в основе которой лежит векторный анализ [28]. Другой торический калькулятор — калькулятор Кейна — рассчитывает общий роговичный послеоперационный астигматизм с применением искусственного интеллекта. Таким образом, в настоящем исследовании применяли базовый торический калькулятор, который «симулирует» общую оптическую силу роговицы, используя кератометрический индекс 1,3375; торический калькулятор, который позволяет вводить общую оптическую силу роговицы, измеренную кератотомаграфом, а также торический калькулятор, использующий, как и базовый, данные кератометрии только передней поверхности, но преобразующий ее в общую оптическую силу с привлечением еще одной современной технологии — искусственного интеллекта. В различных подходах к оценке кератометрических данных с точки зрения расчета торического хрусталика можно проследить определенную спираль развития подходов к оценке данных: от упрощенной косвенной оценки общей оптической силы роговицы через измеренную и снова к косвенной оценке, но базирующейся на современных методах преобразования.

С точки зрения правильной интерпретации полученных результатов, важно отметить, что стандарт-

ное отклонение средней абсолютной ошибки расчета, полученное в результате векторного анализа каждого случая, — это мера оценки распределения (дисперсии) данных. Оно слабо зависит от сдвига расчета от цели в ту или иную сторону. В то же время центроидная ошибка — это мера оценки сдвига расчета конкретной формулы, но она не показывает дисперсию данных (это аналог средней ошибки в исследованиях точности расчета неторических ИОЛ). Поскольку распределение данных ошибки расчета по векторному анализу носило неправильный характер, одним из основных критериев оценки должно быть среднее отклонение (медиана).

Все три варианта расчета показали векторную ошибку в пределах 0,1 дптр, с наименьшим показателем формулы ASSORT (0,06). Калькулятор Кейна продемонстрировал центроидную ошибку 0,1 дптр, что несколько превышает значения, полученные в работе J.X. Kane и B. Connell [18]. Калькулятор Кейна выдает результат торичности ИОЛ только по градации торических ИОЛ компании Alcon (рис. 7). Минимальный цилиндр составляет 1 дптр, следующий — 1,5 дптр и далее с шагом в 0,75 дптр до максимального цилиндра 6 дптр. В настоящем исследовании использовали торические хрусталики компании Baush&Lomb со стартовым цилиндром 1,25 дптр и далее с шагом в 0,75 дптр до максимального зна-



Рис. 7. Результат расчета торического хрусталика в калькуляторе Кейна.

В левом нижнем углу показаны варианты торического компонента по градации торических хрусталиков компании Alcon.

Fig. 7. Result of calculating toric lens in the Kane formula.

In the bottom left corner are various toric cylinder power options for the Alcon IOLs.

чения 5,75 дптр. Таким образом, погрешность в выборе торичности ИОЛ в калькуляторе Кейна была 0,25 дптр, а в расчетном послеоперационном цилиндре — около 0,18 дптр и меньше, что и могло стать одной из основных причин относительно высокой центридной ошибки.

Средняя абсолютная ошибка была достоверно меньше в калькуляторах Кейна и ASSORT по сравнению с таковой при использовании онлайн-калькулятора ($p < 0,05$). При сравнении двух последних калькуляторов (Кейна и ASSORT) статистической разницы не выявлено, однако значение медианы было меньше у калькулятора Кейна (0,62 против 0,54). Торические калькуляторы ASSORT и Кейна дают более точный и стабильный прогноз остаточного послеоперационного астигматизма, и на сегодняшний день использование устаревших версий онлайн-калькуляторов нежелательно. Еще один современный торический калькулятор — калькулятор Барретта, который в ряде публикаций [29, 30] демонстрирует более точный расчет по сравнению с калькуляторами, использующими сходный принцип оценки общего дооперационного роговичного астигматизма. В одной из последних публикаций [18] сравниваются шесть торических калькуляторов, включая калькуляторы Кейна и Барретта. Определены центридная ошибка — 0,04 и 0,12 дптр, средняя абсолютная ошибка — 0,45 и 0,47 у калькуляторов Кейна и Барретта соответственно. Показатели у калькулятора Кейна оказались более точны, чем в нашем исследовании, это может быть объяснено тем, что в работе [18] была использована торическая ИОЛ IQ Toric (Alcon Inc., США), которая берется за эталон в калькуляторе Кейна. В доступной литературе мы не нашли работ, сравнивающих калькуляторы ASSORT, Кейна и Барретта.

Отметим, что настоящее исследование было ограничено небольшой выборкой случаев и сравнением ограниченного числа калькуляторов, в которое не вошли, например, калькуляторы, основанные на трассировке лучей, и калькулятор Барретта.

Заключение

Существование большого числа различных калькуляторов, использующих разные принципы расчета, говорит о том, что на данный момент не существует одного наиболее точного. С учетом результатов данного исследования, а также данных литературы представляется наиболее перспективным использование современных торических калькуляторов с обязательным учетом общей оптической силы роговицы, а также калькуляторов, использующих современные возможности нейронных сетей.

Участие авторов

Концепция и дизайн исследования: С.Ш., Э.Б.

Сбор и обработка материала: Ш.К., С.Ш.

Написание текста: С.Ш., Э.Б., Ш.К.

Редактирование: Э.Б.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Малиugin Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(6):80–88.
Malyugin BE. State-of-the-art cataract surgery and intraocular optical correction. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(6):80–88. (In Russ.).
2. Ferrer-Blasco T, Montés-Micó R, Peixoto-de-Matos SC, González-Méijome JM, Cerviño A. Prevalence of corneal astigmatism before cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2009;35(1):70–75.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.09.027>
3. Wolffsohn JS, Bhogal G, Shah S. Effect of uncorrected astigmatism on vision. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(3):454–460.
4. Hoffmann PC, Hütz WW. Analysis of biometry and prevalence data for corneal astigmatism in 23,239 eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(9):1479–1485.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.02.025>
5. Трубилин В.Н., Ильинская И.А. Метод интраокулярной коррекции астигматизма. Методические рекомендации ФМБА. М. 2012;35.
Trubilin VN, Il'inskaya IA. *Metod intraokulyarnoi korrektsii astigmatizma. Metodicheskie rekomendatsii FMBA* [Method of intraocular correction of astigmatism. FMBA guidelines]. М. 2012;35. (In Russ.).
6. Шантурова М.А., Сенченко Н.Я. Имплантация торических ИОЛ — эффективный, предсказуемый способ коррекции роговичного астигматизма. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;6(82):113–115.
Shanturova MA, Senchenko NYa. Implantation of toric IOL is effective predictable method of corneal astigmatism correction. *Acta Biomedica Scientifica*. 2011;6(82):113–115. (In Russ.).
7. Sun XY, Vicary D, Montgomery P, Griffiths M. Toric intraocular lenses for correcting astigmatism in 130 eyes. *Ophthalmology*. 2000;107(9):1776–1781; discussion 1781–1782.
[https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(00\)00266-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(00)00266-9)
8. Visser N, Berendschot TTM, Verbakel F, de Brabander J, Nuijts RMM. Comparability and repeatability of corneal astigmatism measurements using different measurement technologies. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(10):1764–1770.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.05.036>
9. Simsek S, Yasar T, Demirok A, Cinal A, Yilmaz OF. Effect of superior and temporal clear corneal incisions on astigmatism after sutureless phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 1998;24(4):515–518.
[https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(98\)80294-0](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(98)80294-0)
10. Koch DD. The posterior cornea: hiding in plain sight. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1070–1071.
<https://doi.org/10.1016/j.opthta.2015.01.022>
11. Jin H, Limberger I-J, Ehmer A, Guo H, Aufarth GU. Impact of axis misalignment of toric intraocular lenses on refractive outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(12):2061–2072.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.06.066>
12. Куликов А.Н., Кокарева Е.В., Котова Н.А., Дзилихов А.А. «IOLMaster» или «Pentacam HR» при расчете AcrySof Toric IQ? *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(5):54–58.
Kulikov AN, Kokareva EV, Kotova NA, Dzilikhov AA. «IOLMaster» or «Pentacam HR» when calculating AcrySof Toric IQ? *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016;(5):54–58. (In Russ.).
13. Свиридова М.Б., Гринев А.Г., Жеребцова О.М., Калинин Е.В., Собынин Н.А., Бачурихин В.П. Результаты экспериментального и клинического исследования торических ИОЛ IQ Toric (Alcon Inc., США) при коррекции астигматизма. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(6):80–88.

- нического исследования новой гидрофобной интраокулярной линзы для коррекции афакии и роговичного астигматизма. *Офтальмохирургия*. 2020;(3):12-18.
- Sviridova MB, Grinev AG, Zhrebtsova OM, Kalinina EV, Sobyenin NA, Bachurikhin VP. Results of an experimental and clinical study of a new hydrophobic intraocular lens for correction of aphakia and corneal astigmatism. *Oftal'mokhirurgiya*. 2020;(3):12-18. (In Russ.).
14. Alio JL, Plaza-Puche AB, Fernández-Buenaga R, Pikkil J, Maldonado M. Multifocal intraocular lenses: an overview. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(5):611-634. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.03.005>
 15. Иошин Н.Э., Оздербаева А.А. Хирургические методы коррекции астигматизма. *Офтальмология*. 2008;(1):13-22.
Ioshin NE, Ozderbaeva AA. Surgical methods of astigmatism correction in cataract extraction. *Oftal'mologiya*. 2008;(1):13-22. (In Russ.).
 16. Karunaratne N. Comparison of the Pentacam equivalent keratometry reading and IOL Master keratometry measurement in intraocular lens power calculations. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(9):825-834. <https://doi.org/10.1111/ceo.12124>
 17. Savini G, Næser K. An analysis of the factors influencing the residual refractive astigmatism after cataract surgery with toric intraocular lenses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(2):827-835. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15903>
 18. Kane JX, Connell B. A Comparison of the Accuracy of 6 Modern Toric Intraocular Lens Formulas. *Ophthalmology*. 2020;127(11):1472-1486. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.04.039>
 19. Hoffer KJ, Aramberri J, Haigis W, Olsen T, Savini G, Shammas HJ, Bentow S. Protocols for studies of intraocular lens formula accuracy. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(3):403-405.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.05.029>
 20. Abulafia A, Koch DD, Holladay JT, Wang L, Hill W. Pursuing perfection in intraocular lens calculations: IV. Rethinking astigmatism analysis for intraocular lens-based surgery: Suggested terminology, analysis, and standards for outcome reports. *J Cataract Refract Surg*. 2018;44(10):1169-1174. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.07.027>
 21. Koch DD, Ali SF, Weikert MP, Shirayama M, Jenkins R, Wang L. Contribution of posterior corneal astigmatism to total corneal astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38(12):2080-2087. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.08.036>
 22. Abulafia A, Koch DD, Wang L, Hill WE, Assia EI, Franchina M, Barrett GD. New regression formula for toric intraocular lens calculations. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(5):663-671. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.02.038>
 23. Koch DD, Jenkins RB, Weikert MP, Yeu E, Wang L. Correcting astigmatism with toric intraocular lenses: effect of posterior corneal astigmatism. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(12):1803-1809. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.06.027>
 24. Goggin M, Zamora-Alejo K, Esterman A, van Zyl L. Adjustment of anterior corneal astigmatism values to incorporate the likely effect of posterior corneal curvature for toric intraocular lens calculation. *J Refract Surg*. 2015;31(2):98-102. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20150122-04>
 25. Savini G, Næser K, Schiano-Lomoriello D, Ducoli P. Optimized keratometry and total corneal astigmatism for toric intraocular lens calculation. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(9):1140-1148. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.06.040>
 26. Kern C, El Kaissi L, Kortuem K, Shajari M, Vounotrypidis E, Langenbacher A, Priglinger S, Mayer WJ. Comparing refractive outcomes of a standard industry toric IOL calculator using anterior corneal astigmatism and total corneal refractive power. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020b;258(2):345-350. <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04570-1>
 27. Ribeiro FJ, Ferreira TB, Relha C, Esteves C, Gaspar S. Predictability of different calculators in the minimization of postoperative astigmatism after implantation of a toric intraocular lens. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1649-1656. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S213132>
 28. Alpíns N. Astigmatism analysis by the Alpíns method. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(1):31-49. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(00\)00798-7](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(00)00798-7)
 29. Ferreira TB, Ribeiro P, Ribeiro FJ, O'Neill JG. Comparison of Methodologies Using Estimated or Measured Values of Total Corneal Astigmatism for Toric Intraocular Lens Power Calculation. *J Refract Surg*. 2017;33(12):794-800. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20171004-03>
 30. Ferreira TB, Ribeiro P, Ribeiro FJ, O'Neill JG. Comparison of astigmatic prediction errors associated with new calculation methods for toric intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(3):340-347. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2016.12.031>

Поступила 30.12.2020

Received 30.12.2020

Принята к печати 14.05.2021

Accepted 14.05.2021

Факоэмульсификация набухающей катаракты с фемтолазерным сопровождением

© 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 факоэмульсификации набухающей катаракты с использованием фемтолазерного сопровождения.

Материал и методы. В 1-ю группу вошли 29 пациентов (30 глаз) с набухающей зрелой катарактой, у которых фемтолазерное сопровождение выполнялось по новой, оптимизированной технологии. Во 2-ю группу были включены 20 пациентов (20 глаз), у которых этап фемтолазерного сопровождения проводился по стандартной технологии. По всем дооперационным параметрам пациенты обеих групп были практически идентичны. Оптимизированная технология фемтокапсулорексиса включала в себя предоперационную оценку внутрихрусталикового давления, окрашивание передней капсулы набухающего хрусталика трипановым синим, введение в переднюю камеру высокомолекулярного вязкоэластика для уравновешивания внутриглазного и внутрихрусталикового давления, повышение энергии лазера при выполнении переднего капсулорексиса до 10 мкДж.

Результаты. В 1-й группе в двух глазах наблюдалось непросечение передней капсулы (в одном глазу в секторе 30°, во втором — в секторе 45°). Выход хрусталиковых масс в переднюю камеру и флоттирующая передняя капсула у пациентов 1-й группы не наблюдались. Во 2-й группе непросечение передней капсулы наблюдалось в шести глазах, в том числе в секторе 45–60° — в двух, в секторе 90° — в трех, в секторе 180° — в одном глазу. Флоттирующая передняя капсула выявлена в пяти случаях. Выход хрусталиковых масс в переднюю камеру наблюдался в девяти глазах.

Заключение. Оптимизированная технология фемтолазерного сопровождения факоэмульсификации набухающей катаракты исключает выход хрусталиковых масс в переднюю камеру и позволяет сформировать передний капсулорексис заданных размеров и формы.

Ключевые слова: факоэмульсификация, набухающая катаракта, капсулорексис, фемтолазерное сопровождение.

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. Факоэмульсификация набухающей катаракты с фемтолазерным сопровождением. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):13–22. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801113>

Femtolasers-assisted phacoemulsification of intumescent cataract

© E.S. PIROGOVA¹, O.L. FABRIKANTOV^{1,2}, S.I. NIKOLASHIN^{1,2}

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

²Tamboy State University named after G.R. Derzhavin, Tamboy, Russia

ABSTRACT

Purpose — to optimize the technique of intumescent cataract phacoemulsification by involving the use of femtosecond lasers.

Material and methods. Group 1 included 29 patients (30 eyes) with mature intumescent cataract, who underwent femtolasers-assisted phacoemulsification using a new, optimized technique. Group 2 included 20 patients (20 eyes), in whom the femtolasers stage was performed using the standard technique. Patients of groups 1 and 2 were almost identical in all preoperative parameters. The optimized femto-capsulorhexis technique included: preoperative assessment of intralenticular pressure, staining of the anterior capsule of the swelling lens with trypan blue, introduction of a viscoelastic with high molecular weight into the anterior chamber to balance intraocular and intralenticular pressures, increasing the laser energy when performing anterior capsulorhexis up to 10 mJ.

Results. In group 1, there was a non-penetration of the anterior capsule in 2 eyes, in one of them in the 30° sector, in the second — in the 45° sector. Leakage of lens material into the anterior chamber and the floating anterior capsule were not observed in patients of group 1. In group 2, non-penetration of the anterior capsule was observed in 6 eyes, in the 45–60° sector — in 2 eyes, in the 90° sector — in 3 eyes, in the 180° sector — in 1 eye. Floating anterior capsule was observed in 5 cases. Leakage of lens material into the anterior chamber was observed in 9 eyes.

Conclusion. The optimized technique of femtolasers-assisted intumescent cataract phacoemulsification eliminates leakage of lens material into the anterior chamber and allows performing anterior capsulorhexis of given size and shape.

Keywords: phacoemulsification, intumescent cataract, capsulorhexis, femtolasers-assisted.

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. Femtolasер-assisted phacoemulsification of intumescent cataract. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):13–22. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma20221380113>

Технология фемтолазерного сопровождения факоэмульсификации катаракты впервые была применена в клинической практике в 2008 г. доктором Zoltan Z. Nagy [1]. Клинические исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что передний капсулорексис, выполненный с помощью фемтосекундного лазера, более точен по размеру и положению, чем традиционный круговой капсулорексис, выполненный вручную. Поэтому при использовании фемтосекундного лазера выше рефракционный эффект операции, реже имеют место децентрация и наклон интраокулярной линзы (ИОЛ) [2–14].

Характерными признаками зрелой набухающей катаракты являются: значительное сужение угла передней камеры, уменьшение глубины передней камеры (ГПК), увеличение толщины хрусталика и появление полной приобретенной сферофакии с наличием слоя разжиженных хрусталиковых масс [15–24].

Использование фемтолазерного этапа в хирургии набухающей катаракты представляет собой сложную задачу [25]. Robin G. Abell и соавт. [4] отнесли набухающую катаракту к относительным противопоказаниям, вместе с узким ригидным зрачком и флюпи-ирис синдромом, и исключили ее из своего проспективного исследования, перенеся в разряд мануальной хирургии. Ina Conrad-Hengeler и соавт. [26] провели клиническое исследование набухающей катаракты у 25 пациентов (25 глаз). При клиническом исследовании на 12 глазах (48%) возникли мостики передней капсулы, на трех глазах (12%) отмечались небольшие адгезии капсулы, на девяти глазах (36%) интраоперационно наблюдалось слипание капсулы у края капсулотомии. На двух глазах (8%) произошел разрыв передней капсулы, который был локализован и не перешел на заднюю капсулу. Неполный капсулорексис в секторе от 5 до 7 часов был выявлен в одном случае (4%) при морганиевой катаракте. Авторы показали, что визуализация задней капсулы с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) наблюдалась в 15 (60%) глазах. В. Sezgin Asena и соавт. [27] провели исследование, в котором были продемонстрированы результаты фемтолазерного капсулорексиса на 50 глазах с набухающей белой катарактой (1-я группа) и 83 глазах с незрелой катарактой (2-я группа). На 20 из 133 глаз (15%) возникли мостики передней капсулы. Свободный непре-

рывный криволинейный капсулорексис был выполнен на 36 (72%) из 50 глаз в 1-й группе и на 75 (90%) из 83 глаз во 2-й группе ($p=0,03$). Н.С. Анисимова и соавт. [28] выполнили фемтолазерное сопровождение у 10 пациентов с набухающей катарактой. В 10 (90%) случаях авторы получили флоттирующий фрагмент передней капсулы с частичным выходом разжиженных хрусталиковых масс в переднюю камеру; в 1 (10%) случае передняя капсулотомия была сформирована с наличием мостиков по всему диаметру.

Таким образом, фемтолазерное выполнение капсулорексиса при факоэмульсификации обеспечивает его правильную форму, размер и положение, что способствует улучшению функциональных исходов операции. Однако проведение завершеного непрерывного фемтокапсулорексиса при перезрелой набухающей катаракте удастся лишь в 49–72% случаев, что требует дальнейшего совершенствования данной технологии.

Цель исследования — усовершенствовать технологию факоэмульсификации набухающей катаракты с использованием фемтолазерного сопровождения.

Материал и методы

В исследование были включены 49 пациентов с набухающей зрелой катарактой, которым была проведена факоэмульсификация с имплантацией ИОЛ. Они были разделены на две группы: в 1-ю (основную) группу, были включены 29 пациентов (30 глаз), 15 мужчин и 14 женщин, у которых фемтолазерное сопровождение выполнялось по усовершенствованной оригинальной технологии. Возраст пациентов составил от 36 до 83 лет (средний возраст — $72,8 \pm 8,2$ года). Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 20 пациентов (20 глаз), 9 мужчин и 11 женщин, у которых этап фемтолазерного сопровождения проводился по стандартной технологии. Возраст пациентов составил от 32 до 84 лет (средний возраст — $70,2 \pm 10,8$ года). Группы формировались по случайному принципу.

Кроме стандартного дооперационного и послеоперационного обследования всем пациентам выполнялась ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) для исследования глубины передней и задней ка-

меры, измерения величины угла передней камеры, расстояний «трабекула — радужка», «трабекула — цилиарные отростки», толщины хрусталика, толщины переднего слоя разжиженных хрусталиковых масс, экваториального угла, длины наружной, внутренней, верхней и нижней порции цинновой связки. При помощи эндотелиальной биомикроскопии до и после операции определялись центральная толщина роговицы (ЦТР), плотность эндотелиальных клеток на единицу площади роговицы (CD), коэффициент вариаций (CV) и показатель процента гексагональности (HEX) у пациентов 1-й и 2-й групп. На основании данных УБМ осуществлялся предоперационный расчет внутрихрусталикового давления (ВХД) по разработанной ранее методике [15, 19, 21, 22]. Интраоперационно визуально оценивалось качество выполнения переднего капсулорексиса после проведения фемтолазерного сопровождения (наличие «мостиков», неполного прорезания передней капсулы, наличие выхода жидких хрусталиковых масс в переднюю камеру, разрывы передней и задней капсулы).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета программ Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Поскольку распределение большинства признаков отличалось от нормального (проверяли по критерию Шапиро—Уилка), использовали непараметрические методы: описание групп представлено в виде медианы (Me) и квартилей [25-го; 75-го перцентилей]; при анализе изменений в группе использовали критерий Уилкоксона.

Хирургическая техника. Пациенты 2-й группы (сравнения) сразу приглашались на этап фемтолазерного лечения с использованием фемтосекундного лазера LensX (Alcon, США) с мягкой силиконовой контактной линзой (система Softfit). После подтверждения докинга система автоматически измеряла размеры передней капсулы и хрусталика с использованием трехмерной спектральной ОКТ и соблюдением безопасных зон. Стандартные безопасные зоны подразумевали предел расстояния до края зрачка 500 мкм во избежание повреждения радужки лазером. Этапы фемтолазерного сопровождения в 1-й и во 2-й группе включали следующие параметры: диаметр капсулотомии — 4,9–5,5 мм в зависимости от диаметра зрачка с соблюдением стандартных безопасных зон, глубина — 1000 мкм (от наружного края капсулы — 700 мкм, от внутреннего — 300 мкм), энергия — 10 мкДж, горизонтальный интервал — 5 мкм, вертикальный — 5 мкм. Учитывая отсутствие эффекта от фрагментации ядра при зрелой белой катаракте, данный этап был исключен из протокола операции у пациентов 1-й и 2-й групп. После выполнения этапа фемтолазерного сопровождения пациент переводился в соседнюю операционную, где ему выполнялась факоэмульсификация катаракты на аппарате Infiniti (Alcon, США).

Пациентам 1-й группы до фемтолазерного сопровождения, в операционной, выполняли два парацентеза по 1,2 мм на 3 и 9 часах. Окрашивали переднюю капсулу трипановым синим и вводили в переднюю камеру высокомолекулярный вискоэластик (дисковиск) до создания внутриглазного давления (ВГД), равного ВХД, определенному в предоперационном периоде [21]. На парацентезы накладывались два узловых шва для предотвращения потери вискоэластика во время докинга, после чего пациент переводился для фемтолазерного этапа операции, и далее этап фемтолазерного сопровождения выполнялся, как и у пациентов 2-й группы.

В начале факоэмульсификации у пациентов 1-й группы наблюдалось кольцевидное скопление газа в передней камере в среде вискоэластика. С парацентезов снимали узловые швы и определяли состояние передней капсулы в зоне капсулорексиса. При наличии большого количества газа и снижении визуализации газ вместе с вискоэластиком частично выводили из передней камеры через основной разрез и замешали новой порцией вискоэластика. За счет выхода газа и вискоэластика снижалось давление в передней камере, и полностью адгезированный диск переднего капсулорексиса частично смещался в переднюю камеру с разделением части «мостиков» и выходом разжиженных хрусталиковых масс в переднюю камеру. Разжиженные хрусталиковые массы из передней камеры выводили через основной разрез с помощью дополнительной порции вискоэластика. При полной адгезии переднего капсулорексиса находили зону его полного просечения, при частичном флоттировании канговым пинцетом захватывали рассеченную капсулу в этой зоне и по кругу, по технологии мануального капсулорексиса, разделяли мостики в остальных сегментах, иногда между несколькими полностью просеченными участками передней капсулы, до завершения переднего кругового капсулорексиса. У пациентов 2-й группы после фемтолазерного этапа при наличии флоттирующего диска передней капсулы в переднюю камеру вводили вискоэластик, удаляли переднюю капсулу, разжиженные хрусталиковые массы и выполняли операцию по стандартной технологии. При отсутствии флоттирующего диска передней капсулы выполняли окраску передней капсулы трипановым синим. Далее в переднюю камеру вводили вискоэластик, с его помощью через основной разрез удаляли разжиженные хрусталиковые массы или использовали для этого аспирационно-ирригационную систему, стараясь не захватить свободный край переднего капсулорексиса. Переднюю камеру вновь заполняли вискоэластиком, после чего канговым пинцетом по кругу аккуратно отделяли свободный край капсульного диска от прилежащей передней капсулы в зоне ее просечения. При наличии непро-

сеченного участка передней капсулы выполняли мануальный капсулорексис по стандартной технологии. Выполнив эту процедуру по кругу, удаляли его из передней камеры. Гидродиссекцию у пациентов 1-й и 2-й групп не проводили в связи с наличием разжиженных хрусталиковых масс в переднем и заднем отделах хрусталика и опасностью наличия газовых пузырьков в заднем отделе хрусталика. Выполняли разлом ядра по технологии фако-чоп и факоэмульсификацию фрагментов ядра хрусталика. После удаления хрусталиковых масс при помощи аспирационно-ирригационной системы имплантировали ИОЛ, удаляли вискоэластик и гидратировали операционные разрезы.

Результаты

Острота зрения до операции у пациентов 1-й и 2-й групп была равна rg.l.s. , ВГД P_0 до операции у пациентов основной группы составило 14,50 [12,60; 18,30] мм рт.ст., у пациентов группы сравнения — 12,80 [11,65; 14,90] мм рт.ст. ГПК у пациентов 1-й (основной) группы по данным УБМ была равна 2,05 [1,87; 2,36] мм, во 2-й группе — 2,04 [1,96; 2,20] мм. Толщина хрусталика по данным УБМ в 1-й группе составила 5,21 [4,98; 5,50] мм, во 2-й группе — 5,21 [5,11; 5,40] мм. По всем вышеперечисленным параметрам 1-й и 2-й группы были практически идентичны. Толщина переднего гипозоногенного слоя в 1-й группе была несколько больше и составила 0,90 [0,87; 1,01] мм, во 2-й группе — 0,86 [0,78; 0,95] мм. Экваториальный угол в 1-й группе был равен 30,00° [29,00°; 32,00°], во 2-й группе — 31,70° [30,45°; 33,40°]. Предоперационное определение ВХД у пациентов 1-й и 2-й группы осуществлялось с помощью компьютерной программы по формуле:

$$\text{ВХД} = -21,940 + 8,082 \times A + 4,244 \times B + 2,800 \times C.$$

В 1-й группе ВХД составило 31,40 [29,70; 32,70] мм рт.ст., во 2-й группе — 31,70 [30,45; 33,40] мм рт.ст.

Дополнительное предоперационное УБМ-обследование пациентов 1-й и 2-й групп различалось незначительно и представлено в табл. 1.

ЦТР, CD, CV и HEX у пациентов 1-й и 2-й группы до операции различались незначительно (табл. 2).

Небольшие различия в показателях 1-й и 2-й групп говорят о том, что они различались незначительно и были статистически однородны.

Во время проведения фемтолазерного сопровождения визуализация ядра на фемто-ОКТ у пациентов 1-й группы наблюдалась в 17 (56,7%) глазах, визуализация ядра и задней капсулы — в трех глазах (10%). В остальных 10 (33,3%) глазах ядро и задняя капсула четко не визуализировались. У пациентов 2-й группы визуализация ядра выявлена в 10 (50%) глазах, ядра и задней капсулы — в двух глазах (10%), в остальных восьми глазах (40%) ядро и задняя капсула не визуализировались.

Полное просечение передней капсулы у пациентов 1-й группы в секторе 180° и «мостиками» в оставшейся части окружности наблюдалось в девяти глазах (30%), в секторе 90° — в 11 (36,7%), «мостики» по окружности 360° с полной адгезией передней капсулы — в 8 (26,7%). В двух глазах (6,6%) наблюдалось непросечение передней капсулы (в одном глазу в секторе 30° с наличием «мостиков» в секторе 240°, во втором — в секторе 45° с наличием «мостиков» в секторе 225°). Эти дефекты были устранены мануально, при помощи цангового пинцета.

У пациентов 1-й группы не наблюдалось выхода хрусталиковых масс в переднюю камеру флоттирующей передней капсулы, а также разрывов передней и задней капсулы. Флоттирующая передняя капсула, т. е. полное просечение капсулы в секторе 360°, наблюдалась у 5 (25,0%) пациентов 2-й группы. Полное просечение передней капсулы в секторе 270° с «мостиками» в оставшейся окружности выявлено в трех глазах (15%), в секторе 180° — в четырех глазах (20%), в секторе 90° — в двух глазах (10%), полной

Таблица 1. Данные предоперационного дополнительного УБМ-обследования пациентов 1-й и 2-й групп

Table 1. Preoperative UBM in patients of groups 1 and 2

Группа	Угол передней камеры	Задняя камера, мм ²	Расстояние «трабекула — радужка», мм	Расстояние «трабекула — цилиарные отростки», мм	Длина цинновой связки, мм			
					в наружном отделе	во внутреннем отделе	в верхнем отделе	в нижнем отделе
1-я	11,67° [8,62°; 19,00°]	1,41 [1,16; 1,95]	0,21 [0,18; 0,28]	0,89 [0,74; 1,01]	0,58 [0,39; 1,03]	0,58 [0,30; 1,15]	0,52 [0,41; 0,98]	0,63 [0,37; 1,14]
2-я	12,00° [5,00°; 16,11°]	1,42 [1,19; 1,99]	0,24 [0,20; 0,29]	1,06 [0,97; 1,25]	0,72 [0,60; 1,04]	0,640 [0,53; 0,88]	0,63 [0,48; 0,89]	0,75 [0,52; 1,12]

Таблица 2. ЦТР и характеристики эндотелия роговицы у пациентов 1-й и 2-й групп до операции

Table 2. Preoperative readings of central corneal thickness and corneal endothelium in patients of groups 1 and 2

Группа	ЦТР, мкм	CD, кл/мм ²	CV, %	HEX, %
1-я	0,520 [0,499; 0,557]	2437,0 [2184,0; 2708,0]	29,00 [24,00; 31,00]	60,00 [49,00; 68,00]
2-я	0,521 [0,501; 0,540]	2418,5 [2102,5; 2681,0]	30,50 [26,50; 35,00]	62,00 [49,00; 71,00]

адгезии листка передней капсулы в данной группе не наблюдалось. Непросечение передней капсулы наблюдалось в шести глазах (30%), из них в секторе 45–60° — в двух глазах, в секторе 90° — в трех глазах, в секторе 180° — в одном глазу. Выход хрусталиковых масс в переднюю камеру наблюдался в девяти глазах (45%). Прослежена зависимость выхода хрусталиковых масс при выполнении фемтокапсулорексиса в зависимости от ГПК, толщины хрусталика, величины слоя разжиженных хрусталиковых масс и ВХД (табл. 3). После окраски передней капсулы трипановым синим и введения в переднюю камеру вискоэластика капсулорексис был закончен мануально, при помощи кангового пинцета. Но в этих случаях не всегда удавалось выдержать запланированную форму и размер капсулорексиса. В трех случаях удалось выполнить капсулорексис овальной формы и больших размеров, чем планировалось. В одном случае произошел уход переднего капсулорексиса на периферию, но фактоэммульсификацию удалось выполнить без осложнений. Разрывов зад-

ней капсулы у пациентов 2-й группы не наблюдалось ни в одном случае.

Значения максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ), ВГД и ГПК по данным УБМ у пациентов 1-й и 2-й группы при выписке представлены в табл. 4.

Послеоперационное дополнительное УБМ-исследование показало значимое увеличение угла передней и задней камер у пациентов 1-й и 2-й групп по сравнению с дооперационными показателями. Расстояния «трабекула — радужка» и «трабекула — цилиарные отростки» также достоверно увеличились. А вот длина волокон цинновой связки в 1-й и 2-й группах достоверно уменьшились (табл. 5).

Значения ЦТР и характеристика эндотелия у пациентов 1-й и 2-й групп при выписке представлены в табл. 6.

ЦТР у пациентов 1-й группы при выписке достоверно увеличилась на 0,14 мкм, во 2-й группе — на 0,18 мкм, CD соответственно уменьшилась на 54 и 76,5 кл/мм². CV увеличился в 1-й группе на 3,5%, во 2-й группе — также на 3,5%, HEX уменьшился соответственно на 8 и 9%.

ЦТР через 6 мес после операции у пациентов 1-й и 2-й групп сравнялась с дооперационной и составила соответственно 0,520 [0,497; 0,548] и 0,522 [0,500; 0,549] мкм. Плотность эндотелиальных клеток у пациентов 1-й группы через полгода уменьшилась на 192 кл/мм² и составила 2245,0 [1957,0; 2483,0] кл/мм², у пациентов 2-й группы — на 221 кл/мм² и была равна 2197,0 [1867,0; 2446,5] кл/мм². Потеря эндотелиальных клеток через 6 мес после операции в 1-й группе составила 7,88%, во 2-й группе — 9,14%. CV эндотелиальных клеток вырос на 5,5% у пациентов 1-й и на 6,5% у пациентов 2-й группы. HEX через 6 мес после операции уменьшился на 10% у пациентов 1-й группы и на 14% у пациентов 2-й группы (табл. 7).

Анализ края иссеченных при выполнении капсулорексиса капсульных дисков. Был проведен анализ края дисков иссеченной передней капсулы у пациентов обеих групп. После удаления из передней камеры капсульные диски помещали сначала во флаконы, заполненные сбалансированным солевым раствором, а затем на предметные стекла и окрашивали 0,5% трипановым синим. Окрашенные кап-

Таблица 3. Минимальные дооперационные параметры переднего отдела глаза и величина ВХД пациентов, у которых наблюдался выход хрусталиковых масс в переднюю камеру при выполнении фемтолазерного капсулорексиса

Table 3. Minimum preoperative parameters of the anterior eye segment and the value of intralenticular pressure in patients who had lens material leaking into the anterior chamber during femtolasers capsulorhexis

Показатель	Значение, Ме [25-й; 75-й перцентили]
ГПК, мм	1,96 [1,90; 2,07]
Толщина хрусталика, мм	5,20 [5,12; 5,50]
Слой разжиженных хрусталиковых масс, мм	0,95 [0,91; 1,03]
ВХД, мм рт.ст.	33,2 [31,5; 33,7]

Таблица 4. Значения МКОЗ, ВГД и ГПК у пациентов 1-й и 2-й групп при выписке

Table 4. BCVA, IOP and ACD in patients of groups 1 and 2 at discharge

Группа	МКОЗ	ВГД Р _с , мм рт.ст.	ГПК, мм
1-я	0,70 [0,55; 0,80]*	13,65 [13,10; 17,30]*	3,47 [3,36; 3,85]*
2-я	0,70 [0,65; 0,80]*	13,80 [11,35; 17,40]*	3,88 [3,46; 4,09]*

Примечание. В табл. 4–6: * — статистически значимые различия с исходным состоянием ($p < 0,05$).

Таблица 5. Данные послеоперационного дополнительного УБМ-исследования пациентов 1-й и 2-й групп

Table 5. Examination data of additional postoperative UBM in patients of groups 1 and 2

Группа	Угол передней камеры	Задняя камера, мм ²	Расстояние, мм		Длина цинновой связки, мм			
			трабекула — радужка	трабекула — цилиарные отростки	в наружном отделе	во внутреннем отделе	в верхнем отделе	в нижнем отделе
1-я	40,38° [37,26°; 44,01°]*	2,75 [2,49; 3,03]*	0,35 [0,31; 0,46]*	1,19 [0,99; 1,47]*	0,46 [0,29; 0,66]*	0,41 [0,24; 0,57]*	0,38 [0,23; 0,49]*	0,52 [0,26; 0,58]*
2-я	40,92° [37,72°; 44,20°]*	2,78 [2,51; 3,01]*	0,38 [0,33; 0,48]*	1,33 [1,15; 1,58]*	0,59 [0,48; 0,74]*	0,48 [0,33; 0,66]*	0,45 [0,28; 0,56]*	0,58 [0,42; 0,67]*

Таблица 6. ЦТР и характеристика эндотелия роговицы у пациентов 1-й и 2-й групп при выписке

Table 6. Central corneal thickness and parameters of corneal endothelium in patients of groups 1 and 2 at discharge

Группа	ЦТР, мкм	CD, кл/мм ²	CV, %	HEX, %
1-я	0,534 [0,517; 0,561]*	2383,0 [2004,0; 2687,0]*	32,50 [25,00; 36,00]	52,00 [43,00; 57,00]*
2-я	0,539 [0,526; 0,569]*	2342,0 [1952,5; 2638,0]*	34,00 [27,50; 37,00]	53,00 [45,00; 58,00]*

Таблица 7. ЦТР и характеристика эндотелия роговицы у пациентов 1-й и 2-й групп через 6 мес после операции

Table 7. Central corneal thickness and parameters of corneal endothelium in patients of groups 1 and 2, six months after surgery

Группа	Толщина роговицы, мкм	CD, кл/мм ²	CV, %	HEX, %
1-я	0,520 [0,497; 0,548]	2245 [1957,0; 2473,0]*	34,5 [26,50; 39,00]	50,00 [43,00; 57,00]*
2-я	0,522 [0,500; 0,549]	2197,5 [1867,0; 2446,5]*	36,00 [32,50; 42,00]	48,00 [41,50; 55,50]*

сулы промывали изотоническим раствором натрия хлорида и фиксировали к предметным стеклам с помощью клея. Микроскопические изображения получали в цифровом виде с помощью фотокамеры на микроскопе Zeiss. Анализ дисков иссеченной передней капсулы показал разницу между состоянием края капсулы и кругами коагулятов у пациентов 1-й и 2-й групп, что говорит о большей подвижности передней капсулы у пациентов 2-й группы по сравнению с 1-й группой.

При исследовании края капсульного диска у пациентов 2-й группы выявлено, что под воздействием ВХД при рассечении капсулы в данном фрагменте происходит ее сдвиг вверх и кнутри, за счет чего на капсульном диске появляется характерная ступень. В результате дальнейшие перфорации лазера смещаются кнаружи, продолжаясь по большему радиусу, и при разрыве следующего сегмента капсулы происходит еще больший ее подъем, дальнейший сдвиг капсулы кнутри, и при продолжающейся работе лазера и перфорации следующего участка может появиться еще одна ступенька. За счет меньшего смещения капсулы при последующем ее движении вторая ступенька обычно меньше первой, а следующие перфорации лазера проходят по еще большему радиусу (рис. 1, 2). Для того чтобы передняя капсула оставалась в зоне работы лазера, верхняя граница лазерного воздействия увеличивалась до 700 мкм. После формирования первой ступеньки происходит дальнейшее движение капсулы вверх и кнутри, что приводит к расширению зоны воздействия лазерного луча и образованию фестончатого края капсулы (рис. 3), который при дальнейшем движении переходит в следующую ступеньку.

У пациентов 1-й группы при помощи вискоэластика создается равновесие ВГД и ВХД. При рассечении передней капсулы разжиженные хрусталиковые массы не могут поднять переднюю капсулу и выйти в переднюю камеру. Поэтому при работе лазера движение капсулы отсутствует или незначительно, отсутствуют ступеньки по краю капсулы (рис. 4–6).

Обсуждение

I. Conrad-Hengerer и соавт. [26], Н.С. Анисимова и соавт. [27] отмечают, что выполнение переднего непрерывного кругового капсулорексиса фемтолазером может быть затруднено вследствие повышенного ВХД, движения капсульного листка при работе лазера, возможного выхода хрусталиковых масс с помутнением влаги передней камеры, возможности спонтанного разрыва передней капсулы во время активного выхода разжиженных хрусталиковых масс

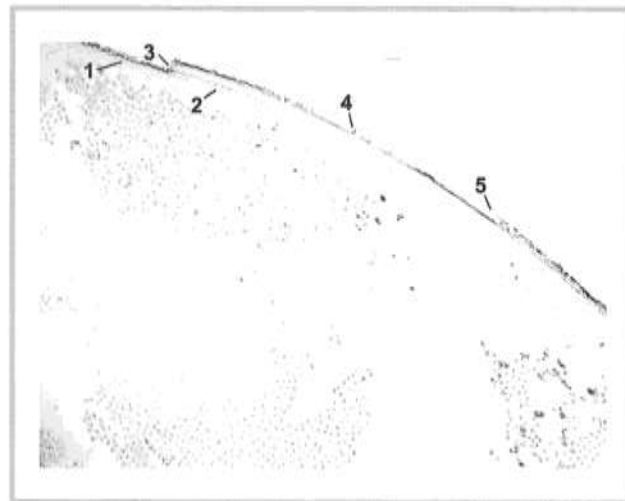


Рис. 1. Край капсульного диска со смещенными лазерными перфорациями и двумя ступенями капсулы у пациента 2-й группы. Ув. 10.

1 — край капсулы с первым рядом перфораций; 2 — продолжение первого ряда перфораций; 3 — первая ступень перехода лазерных перфораций за счет разрыва и смещения капсулы при формировании капсулорексиса; 4 — край капсулы со сформированной первой ступенью; 5 — вторая ступень перехода лазерных перфораций за счет разрыва и смещения капсулы при формировании капсулорексиса.

Fig. 1. The edge of the capsular disc with displaced laser perforations and two-stepped capsule in a patient of group 2. Magn. $\times 10$.

1 — capsule edge with the first row of laser perforations; 2 — the first row of laser perforations continues; 3 — first step of laser perforations shift-over, caused by rupture and shifting of the capsule during the formation of capsulorhexis; 4 — edge of capsule with first step formation completed; 5 — second step of laser perforations shift-over, caused by rupture and shifting of the capsule during the formation of capsulorhexis.

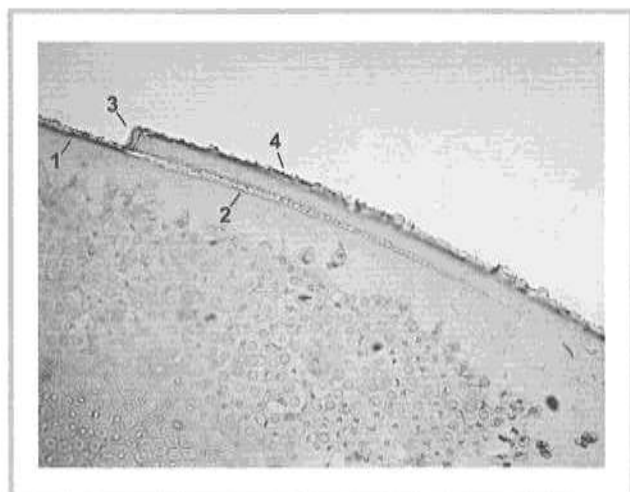


Рис. 2. Первая ступень, сформировавшаяся при подъеме и смещении капсульного края при его разрыве за счет повышенного ВХД у пациента 2-й группы. Ув. 15.

1 — край капсулы с первым рядом перфораций; 2 — продолжение первого ряда перфораций; 3 — ступень перехода лазерных перфораций за счет разрыва и смещения капсулы при формировании касулорексиса; 4 — смещенный край капсулы выполненного касулорексиса.

Fig. 2. The first step, formed due to rising and shifting of the capsule edge during its rupture caused by increased intralenticular pressure in patients of group 2. Magn. $\times 15$.

1 — capsule edge with the first row of perforations; 2 — the first row of laser perforations continues; 3 — the step of laser perforations shift-over, caused by rupture and shifting of the capsule during the formation of capsulorhexis; 4 — dislocated capsule edge after completed capsulorhexis.

и ядра в переднюю камеру из-за большого перепада ВГД и ВХД.

Окраска передней капсулы трипановым синим у пациентов 1-й группы дает возможность получить более интенсивное воздействие лазера на переднюю капсулу за счет ее лучшего контрастирования и лучшую ее визуализацию при удалении пинцетом.

Введение вискоэластика для создания равновесия ВХД и ВГД создает условия для стабилизации листка передней капсулы в начале формирования переднего касулорексиса, что позволяет выполнить его в полном объеме. Сохранение отдельных мостиков передней капсулы по типу «перфорированной бумаги» не мешает выполнению правильного кругового касулорексиса в отличие от фемтокасулорексиса в группе сравнения, где возможно полное непросечение фрагмента передней капсулы. Вискоэластик полностью блокирует выход хрусталиковых масс в переднюю камеру, что создает оптимальные условия для выполнения фемтокасулорексиса. При равновесии ВГД и ВХД движения капсулы вверх не происходит и капсульные мостики сохраняются, поэтому «флоттирующий» листок передней капсулы не получается. При небольшом превышении ВХД над ВГД листок передней капсулы слегка приподнимается в одном или двух сегментах с частичным флоттированием в этой зоне. Если равновесие давлений сохраняется, листок касулорексиса остается неподвижным. Использование техники dimple-down (ямка внизу)

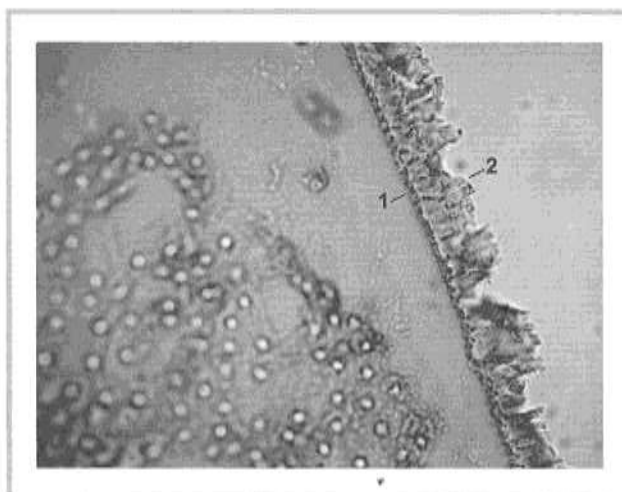


Рис. 3. Край касулорексиса у пациента 2-й группы. Фестончатый край касулорексиса после формирования первой ступеньки. Наблюдаются остатки капсульных «мостиков». Ув. 30.

1 — ряд ранее выполненных коагулятов; 2 — фестончатый край капсулы.

Fig. 3. The edge of capsulorhexis in patients of group 2. The scalloped edge of capsulorhexis after formation of the first step. Remains of capsular «bridges» can be seen. Magn. $\times 30$.

1 — row of previously established coagulates; 2 — scallop-like edge of capsule.

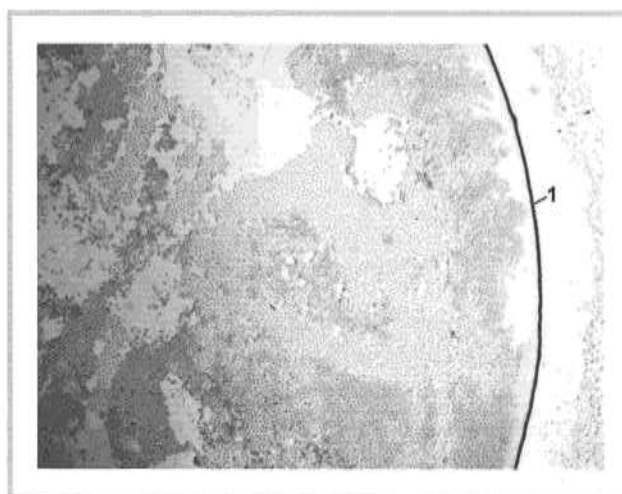


Рис. 4. Край капсульного диска у пациента 1-й группы. Ув. 10 (черная полоса — артефакт).

1 — край капсулы с отсутствием ступенек.

Fig. 4. The edge of capsular disc in a patient of group 1. Magn. $\times 10$ (the black band is an artifact).

1 — capsule edge without steps.

не всегда приводит к отделению капсулы от краев касулорексиса [26]. Поэтому после выполнения фемтокасулорексиса необходимо удалить часть вискоэластика через основной разрез, тогда за счет разницы ВГД и ВХД происходит движение листка передней капсулы вверх с разделением «мостиков» в одном или нескольких фрагментах. Дальнейшее отделение передней капсулы происходит по кругу, по фемтолазерным перфорационным отверстиям, цанговым пинцетом. Исследованный край передней капсулы у па-

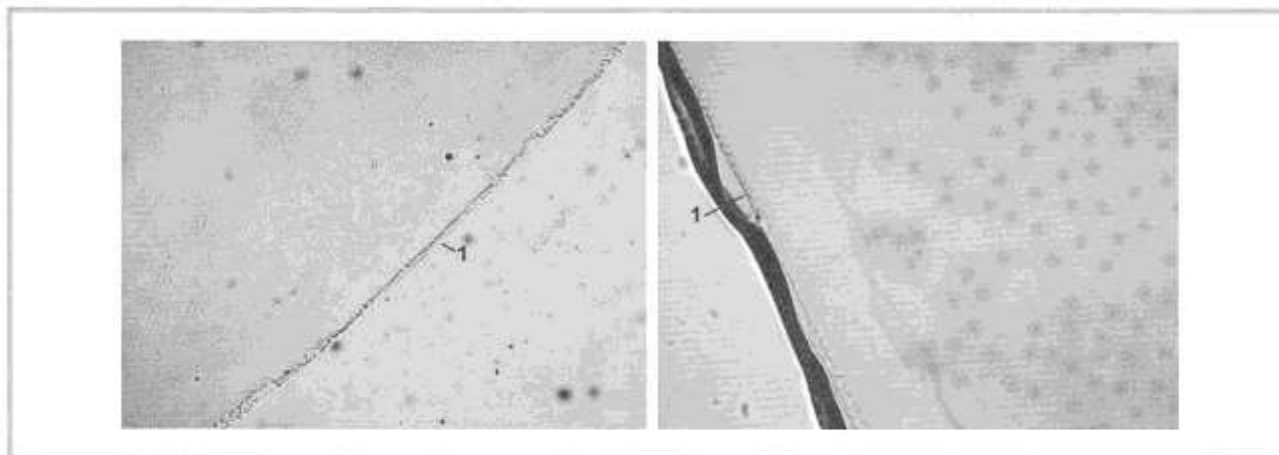


Рис. 5. Край капсулы у пациентов 1-й группы. Отсутствуют ступень перехода и дополнительный внутренний ряд лазерных коагулятов. Ув. 10.

1 — край капсулы.

Fig. 5. The edge of capsule in patients of group 1. The shift-over step and additional row of laser coagulates are absent. Magn. $\times 10$.

1 — capsule edge.

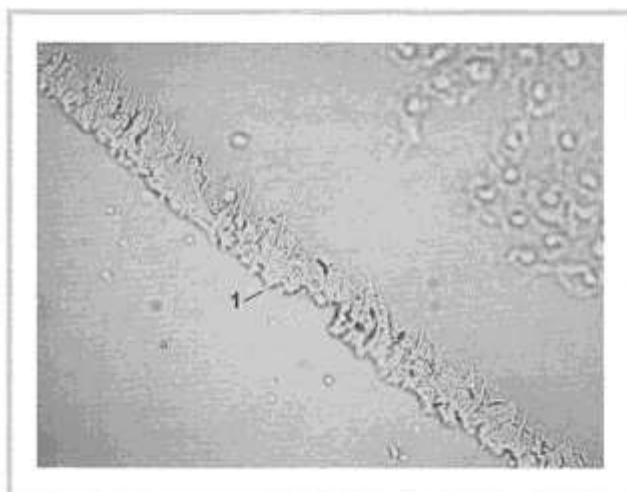


Рис. 6. Край капсулорексиса у пациентов 1-й группы. Наблюдаются остатки капсульных «мостиков». Отсутствует ряд дополнительных коагулятов. Ув. 30.

1 — фестончатость края капсулорексиса уменьшена.

Fig. 6. The edge of capsulorhexis in patients of group 1. Remains of capsular «bridges» can be observed. The row of additional coagulates is absent. Magn. $\times 30$.

1 — the scallop pattern of the edge of capsulorhexis is reduced.

пациентов 2-й группы показывает наличие выраженной «фестончатости» из-за разорванных капсулярных «мостиков», хорошо видных под большим увеличением. Это также характерно и для выполнения капсулорексиса у пациентов 1-й группы, но за счет отсутствия движения капсулы «фестончатость» края менее выражена, наблюдается отсутствие «ступенек» и дополнительного ряда лазерных коагулятов. У пациентов 1-й группы частичное непросечение передней капсулы наблюдалось в двух глазах: в одном глазу — в секторе 30° , во втором — в секторе 45° ; возможно, это связано с проблемой при проведении докинга.

У пациентов 2-й группы частичное непросечение передней капсулы связано с тем, что в каком-то секторе капсула не выдерживает ВХД и происходит ее разрыв с образованием ступеньки и выходом части жидких хрусталиковых масс в переднюю камеру. Вышедшие хрусталиковые массы блокируют воздействие лазера на данный сектор передней капсулы, что ведет к ее непросечению. Если слой разжиженных хрусталиковых масс составляет $0,7\text{ мм}$ и менее, разница между ВГД и ВХД небольшая и выход хрусталиковых масс в переднюю камеру замедлен, то лазер успевает закончить капсулорексис полностью и в результате получают флоттирующий листок передней капсулы или единичные мостики по краю капсулы, частично удерживающие переднюю капсулу в отдельных сегментах. Анализ предоперационного состояния переднего отрезка глаза показал возможность прогнозирования выхода хрусталиковых масс в переднюю камеру (см. табл. 3). В этой ситуации вариантом выбора является использование оптимизированной технологии фемтолазерного сопровождения. Изменение плотности оптической среды передней камеры вызывает необходимость повышения энергии, используемой при выполнении переднего кругового капсулорексиса, до 10 мкДж (вместо 5 мкДж). Но в данной технологии не используется дробление ядра с энергией 10 мкДж , так что общее суммарное количество лазерной энергии, поступающей в глаз, в этом случае даже меньше, чем при обычной технологии фемтолазерного сопровождения. Прохождение лазерного луча через среду вискоэластика не оказывает никаких побочных эффектов ни на роговицу, ни на другие окружающие ткани, что доказывается величиной потери эндотелиальных клеток и степенью воспалительной реакции в основной группе и группе сравнения.

Выводы

1. Оптимизация технологии фемтолазерного сопровождения при факоэмульсификации набухающей катаракты состоит из предоперационной оценки ВХД, окрашивания передней капсулы набухающего хрусталика трипановым синим, введение в переднюю камеру высокомолекулярного вискоэластика для уравнивания ВГД и ВХД, повышение энергии капсулорексиса до 10 мкДж вместо обычных 5 мкДж, что связано с изменением плотности оптической среды передней камеры.

2. Выявлено, что при выполнении переднего фемтокапсулорексиса у пациентов 2-й группы под воздействием ВХД формируется многоступенчатый передний капсулорексис со сдвигом передней капсулы вперед и кнутри, с дополнительным внутренним рядом лазерных коагулятов.

3. При формировании переднего капсулорексиса у пациентов 1-й группы отсутствуют дополнительный внутренний ряд лазерных коагулятов и «ступеньки»

смещения передней капсулы, что свидетельствует о равновесии ВГД и ВХД.

4. Оптимизированная технология фемтолазерного сопровождения факоэмульсификации набухающей катаракты является вариантом выбора у пациентов с ГПК $\leq 2,07$ мм, толщиной хрусталика $\geq 5,12$ мм, толщиной слоя разжиженных хрусталиковых масс $\geq 0,91$ мм, ВХД $\geq 31,5$ мм рт.ст. Применение данной технологии исключает выход хрусталиковых масс в переднюю камеру и позволяет сформировать передний капсулорексис заданных размеров и формы.

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

- Nagy ZZ, Takacs AI, Filkorn T, Sarayba M. Initial clinical evaluation of an intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2009;25(12):1053-1060. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20091117-04>
- Анисимова С.Ю., Анисимова Н.С., Авсинева К.М., Анисимов С.И., Новак И.В., Альдаравиш М.А. Клинический анализ осложнений факоэмульсификации с фемтолазерным сопровождением и особенностями проведения факоэмульсификации после фемтостапа. *Офтальмохирургия*. 2014;(4):14-20.
- Anisimova SYu, Anisimova NS, Avsineeva KM, Anisimov SI, Novak IV, Al'daravish MA. Clinical analysis of complications and special features of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Oftal'mokhirurgiya*. 2014;(4):14-20. (In Russ.).
- Трубилин А.В., Анисимова С.Ю., Трубилин В.Н., Анисимов С.И. Преимущество фемтосекундного капсулорексиса по сравнению с механическим. В кн.: Актуальные проблемы офтальмологии. М. 2013;250-252. Ссылка активна на 02.07.21.
- Trubilin AV, Anisimova SYu, Trubilin VN, Anisimov SI. The advantage of femtosecond capsulorhexis over mechanical. In: *Aktual'nye problemy oftal'mologii* [Actual problems of ophthalmology]. M. 2013;250-252. Accessed July 2, 2021. (In Russ.). <https://eyepress.ru/article.aspx?12118>
- Abell RG, Kerr NM, Vote BJ. Femtosecond laser-assisted cataract surgery compared with conventional cataract surgery. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41:455-462. <https://doi.org/10.1111/ceo.12025>
- Conrad-Hengerer I, Hengerer FH, Shultz T, Dick HB. Effect of femtosecond laser fragmentation of the nucleus with different softening grid sizes on effective phaco time in cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:1888-1894. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.07.023>
- Friedman NJ, Palanker DV, Schuele G, Andersen D, Marcellino G, Seibel BS, Battle J, Feliz R, Talamo JH, Blumenkranz MS, Culbertson WW. Femtosecond laser capsulotomy. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37:1189-1198. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.04.022>
- Kranitz K, Takacs A, Mihaltz K, Kovacs I, Knorz MC, Nagy ZZ. Femtosecond laser capsulotomy and manual continuous curvi-linear capsulorhexis parameters and their effects on intraocular lens centration. *J Refract Surg*. 2011;27:558-563. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20110623-03>
- Maskat S, Sarayba M, Ignacio T, Fram N. Femtosecond laser-assisted cataract incisions: architectural stability and reproducibility. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:1048-1049. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.03.027>
- Mihaltz K, Knorz MC, Alio JL, Takacs AI, Kranitz K, Kovacs I, Nagy ZZ. Internal aberrations and optical quality after femtosecond laser anterior capsulotomy in cataract surgery. *J Refract Surg*. 2011;27:711-716. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20110913-01>
- Moraru O, Iliescu I. The advantages of femtolaser technology for cataract surgeries in white intumescent cataracts vs standard phacoemulsification. 2015. Accessed July 2, 2021. <https://www.esrs.org/abstracts/details.asp?confid=20&sessid=675&type=free&paperid=24505>
- Nagy ZZ, Ecsedy M, Kovacs I, Takacs A, Tatnai E, Somfai GM, Cabrera DeBuc D. Macular morphology assessed by optical coherence tomography image segmentation after femtosecond laser-assisted and standard cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2012;38:941-946. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2012.02.031>
- Nimmagadda S, Kasu P, Narayan N. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in intumescent (including white) cataract. 2016. Accessed July 2, 2021. <https://www.esrs.org/abstracts/details.asp?confid=20&sessid=609&type=poster&paperid=23474>
- Nishi O. Extracapsular cataract extraction with keyhole capsulorhexis and lens epithelial cell removal. *J Cataract Refract Surg*. 1990;16(2):249-252. [https://doi.org/10.1016/s0886-3350\(13\)80740-7](https://doi.org/10.1016/s0886-3350(13)80740-7)
- Uy HS, Edwards K, Curtis N. Femtosecond phacoemulsification: the business and the medicine. *Curr Opin Ophthalmol*. 2012;23:33-39. <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e32834cd622>
- Manenkova GE, Fabrikantov OL, Pirogova ES, Nikolashin SI. Preoperative and intraoperative measurement of anterior chamber depth in intumescent cataract phacoemulsification. Determination of the endothelial cell loss in the early and late postoperative periods. 2017. Accessed July 2, 2021. <https://www.esrs.org/abstracts/details.asp?confid=24&sessid=1082&type=poster&paperid=28959>
- Николашин С.И., Фабрикантов О.Л., Цуканкова М.А., Пирогова Е.С. Хирургическое лечение зрелой набухающей катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(2):62-68.
- Nikolashin SI, Fabrikantov OL, Tsukankova MA, Pirogova ES. Surgical treatment of mature intumescent cataract. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;132(2):62-69. (In Russ.).
- Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Хирургия набухающей катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(2):98-103.
- Pirogova ES, Fabrikantov OL, Nikolashin SI. Intumescent cataract surgery. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(2):98-103. (In Russ.).
- Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Хирургическая реабилитация пациентов с набухающей зрелой катарактой на основе

- факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ. *Точка зрения. Восток—Запад*. 2018;(1):70–72.
- Pirogova ES, Fabrikantov OL, Nikolashin SI. Surgical rehabilitation of patients with intumescent cataract based on phacoemulsification with IOL implantation. *Tochka zreniya. Vostok—Zapad*. 2018;(1):70–72. (In Russ.).
19. Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Измерение внутрихрусталикового давления у пациентов с набухающей катарактой. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;(4):214–217.
 - Pirogova ES, Fabrikantov OL, Nikolashin SI. Intralenticular pressure measurement in patients with intumescent cataract. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2018;(4):214–217. (In Russ.).
 20. Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Варианты строения хрусталика при набухающей катаракте. *Офтальмология*. 2018; 15(S2):153–159.
 - Pirogova ES, Fabrikantov OL, Nikolashin SI. Types of lens structure in intumescent cataract. *Oftal'mologiya*. 2018;15(S2):153–159. (In Russ.).
 21. Пирогова Е.С., Фабрикантов О.Л., Николашин С.И. Методика определения внутрихрусталикового давления при набухающей катаракте. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(3):42–47.
 - Pirogova ES, Fabrikantov OL, Nikolashin SI. Determination of intralenticular pressure in patients with intumescent cataract. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(3):42–47. (In Russ.).
 22. Pirogova E, Fabrikantov O, Nikolashin S. Intralenticular pressure measurement in intumescent cataract patients. XXXVI Congress of the ESCRS. Vienna, 2018. Accessed July 2, 2021. <https://www.es CRS.org/abstracts/details.asp?confid=26&sessid=1151&type=free&paperid=30467>
 23. Фабрикантов О.Л., Пирогова Е.С., Николашин С.И. Ультразвуковая биомикроскопия структур переднего отдела глаза при набухающей катаракте. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(5):21–25.
 - Fabrikantov OL, Pirogova ES, Nikolashin SI. Ultrasound biomicroscopy for the examination of the anterior segment of the eye patients with intumescent cataract. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(5):21–25. (In Russ.).
 24. Фабрикантов О.Л., Пирогова Е.С., Николашин С.И. Диагностическая ценность современных методов визуализации переднего отрезка глаза при набухающей катаракте. *Офтальмология*. 2019;16(3):350–354.
 - Fabrikantov OL, Pirogova ES, Nikolashin SI. Diagnostic value of modern methods of ocular anterior segment visualization in intumescent cataract. *Oftal'mologiya*. 2019;16(3):350–354. (In Russ.).
 25. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Бурханов Ю.К., Усубов Э.Л., Абдасалымов М.Ш. Результаты фемтолазерной хирургии катаракты с использованием платформы VICTUS. В кн.: *Современные технологии катарактальной и рефракционной хирургии*. М. 2013;40–43. Ссылка активна на 02.07.21.
 - Bikbov MM, Bikbulatova AA, Burkhanov YuK, Usubov EL, Abdasalyamov MSh. Femtolaser-assisted cataract surgery using VICTUS device. In: *Sovremennye tekhnologii kataraktal'noi i refraktsionnoi khirurgii* [Modern technologies of cataract and refractive surgery]. М. 2013;40–43. Accessed July 2, 2021 (In Russ.). <https://eyepress.ru/article.aspx?13595>
 26. Conrad-Hengerer I, Hengerer FH, Joachim SC, Schultz T, Dick HB. Femtosecond laser-assisted cataract surgery in intumescent white cataracts. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40:44–50. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.08.044>
 27. Анисимова Н.С., Малугин Б.Э., Соболев Н.П. Фемтолазерное сопровождение в хирургии набухающей катаракты. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(5):11–14.
 - Anisimova NS, Malyugin BE, Sobolev NP. Femtolaser-assisted intumescent cataract surgery. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016;(5):11–14. (In Russ.).

Поступила 05.07.2021

Received 05.07.2021

Принята к печати 23.09.2021

Accepted 23.09.2021

Факторный анализ риска развития первичной открытоугольной глаукомы

© А.Ш. ЗАГИДУЛЛИНА, Б.М. АЗНАБАЕВ, Р.Х. ЗУЛКАРНЕЕВ

ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Среди всех форм глаукомы наиболее распространенной является первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ). Недостаточность сведений о патогенетических аспектах развития ПОУГ обуславливает необходимость дальнейшего исследования основных клинико-функциональных и генетических факторов риска (ФР) развития заболевания, а также взаимосвязей между ними с использованием современных методов математического анализа.

Цель исследования. Оценить значение ФР в развитии ПОУГ на основании многофакторного дисперсионного анализа.

Материал и методы. В исследование включено 348 пациентов в возрасте от 45 до 87 лет (348 глаз) с ПОУГ I–IV стадий, которым было проведено комплексное офтальмологическое и генетическое обследование. В контрольную группу вошли 48 лиц (48 глаз) без глаукомы, сопоставимые с пациентами с ПОУГ по полу и возрасту. Офтальмологическое обследование пациентов проведено в 2013–2019 гг. в Центре лазерного восстановления зрения «Оптимед» (Уфа), молекулярно-генетические исследования — в ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального исследовательского центра РАН. Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.21. Для проведения многофакторного анализа применяли метод главных компонент. Вычисляли корреляции между параметрами пациентов и основными факторами, используя способ вращения — варимакс. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты. В исследовании с применением факторного анализа с целью ранжирования факторов, ассоциированных с развитием ПОУГ, к наиболее значимым показателям высокого риска (16,75% общей дисперсии) развития заболевания были отнесены следующие переменные: возраст, индекс коморбидности, катаракта, псевдоэкссфолиативный синдром, интенсивность пигментации угла передней камеры.

Заключение. Факторный анализ является многомерным методом математического анализа, позволяющим изучить роль ФР в развитии ПОУГ и их ассоциаций с заболеванием, что способствует ранней диагностике и выявлению клинико-функциональных особенностей заболевания.

Ключевые слова: первичная открытоугольная глаукома, факторы риска развития, факторный анализ, метод главных компонент.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Загидуллина А.Ш. — e-mail: rectorat@bashgmu.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4576-3709>

Азнабаев Б.М. — <https://orcid.org/0000-0003-1796-8248>

Зулкарнеев Р.Х. — <https://orcid.org/0000-0002-9749-7070>

Автор, ответственный за переписку: Загидуллина А.Ш. — e-mail: aigul.zagidullina@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Загидуллина А.Ш., Азнабаев Б.М., Зулкарнеев Р.Х. Факторный анализ риска развития первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2022;138(1):23–30. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801123>

Factor analysis of the risk of developing primary open-angle glaucoma

© A.SH. ZAGIDULLINA, B.M. AZNABAEV, R.KH. ZULKARNEEV

Bashkir State Medical University, Ufa, Russia

ABSTRACT

Primary open-angle glaucoma (POAG) is the most common form of glaucoma. Insufficient information about the pathogenetic aspects of POAG development necessitates further research of the main clinical, functional, and genetic risk factors for the disease development, as well as their correlations using modern methods of mathematical analysis.

Purpose — to assess the significance of risk factors in POAG development based on multivariate analysis of variance.

Material and methods. The study included 348 patients (348 eyes) with stages I–IV POAG aged 45 to 87 years, who underwent a comprehensive ophthalmological and genetic examination. The control group consisted of 48 individuals (48 eyes) without glaucoma, matched with POAG patients in terms of gender and age. Ophthalmological examination of patients was carried out in 2013–2019 at the «Optimed» Laser Eye Surgery Center in Ufa, molecular genetic research — at the Institute of Biochemistry and Genetics of the Ufa Federal Research Center of the Russian Academy of Sciences. The results were statistically processed using the IBM SPSS Statistics v.21 program. The multivariate analysis employed the principal component method. Correlations between patient parameters and main factors were calculated using the method of rotation — varimax. The significance level was taken equal to 0.05 when testing statistical hypotheses.

Results. Factor analysis was used to rank the factors associated with POAG development, the following variables were attributed to the most significant indicators of high risk (16.75% of the total variance) of developing the disease: age, comorbidity index, cataract, pseudoexfoliative syndrome, pigmentation intensity in the anterior chamber angle.

Conclusion. Factor analysis is a multivariate method of mathematical analysis that allows studying the role of the risk factors for POAG development and their association with the disease, which contributes to early diagnosis and identification of clinical and functional features of the disease.

Keywords: primary open-angle glaucoma, risk factors, factor analysis, principal component analysis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zagidullina A.Sh. — <https://orcid.org/0000-0003-4576-3709>

Aznabaev B.M. — <https://orcid.org/0000-0003-1796-8248>

Zulkarneev R.H. — <https://orcid.org/0000-0002-9749-7070>

Corresponding author: Zagidullina A.S. — e-mail: rectorat@bashgmu.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Zagidullina A.Sh., Aznabaev B.M., Zulkarneev R.H. Factor analysis of the risk of developing primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):23–30. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801123>

В настоящее время в медицине наблюдается тенденция к появлению большого количества дополнительных методов и разнообразных подходов к диагностике заболеваний. Данный факт неизбежно ведет к необходимости интерпретации значительного объема данных, включающих количественные и качественные показатели, которые характеризуют исходное состояние пациента, динамику развития заболевания, в том числе на фоне проводимого лечения.

Поднимается вопрос о применении технологий Big Data для анализа все более сложных массивов медицинских данных [1, 2]. Для этого используются специализированные цифровые алгоритмы, многомерные методы математического анализа. К таким методам относится и факторный анализ. Основная идея факторного анализа сводится к тому, что в случае наличия нескольких признаков, измеренных в группе индивидов, их изменения происходят согласованно. Можно предположить существование одной общей причины этой совместной изменчивости — фактора «скрытой» (латентной) переменной.

Среди всех форм глаукомы первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) является наиболее распространенной. ПОУГ рассматривается как полиэтиологическое заболевание, в развитии которого предполагается важная роль различных патогенетических механизмов, среди которых можно выделить механические, сосудистые, генетические, дистрофические, метаболические, иммунные, взаимосвязанные между собой и вызывающие срыв механизмов регуляции внутриглазного давления (ВГД) [3, 4].

Важным является изучение зависимости между развитием заболевания и факторами риска (ФР) — местными и общими. Недостаточность сведений о патогенетических аспектах развития ПОУГ обуславливает необходимость дальнейшего исследования основных клинико-функциональных и генетических параметров пациентов с данным заболеванием как ФР развития заболевания, а также взаимосвязей

между ними на основе достаточно большой базы данных пациентов с ПОУГ с использованием современных методов математического анализа.

Цель исследования — оценка значения ФР в развитии ПОУГ на основании многофакторного дисперсионного анализа.

Материал и методы

В анализ были включены данные о 348 пациентах (348 глаз) с ПОУГ различных стадий, в возрасте от 45 до 87 лет (в среднем $61,28 \pm 10,13$ года), и 48 лиц контрольной группы (48 глаз), сопоставимых по полу и возрасту с пациентами основной группы. Пациенты проходили комплексное офтальмологическое обследование с применением стандартных методов: визометрии, бесконтактной тонометрии, рефрактометрии, биомикроскопии, офтальмоскопии, гониоскопии, автоматизированной периметрии в режиме «Глаукома» (Tomey, Германия), а также методов, дополняющих стандартный протокол обследования пациентов с ПОУГ, предусмотренный утвержденными Минздравом России федеральными клиническими рекомендациями [5]. В комплекс дополнительных методов исследования были включены: ультразвуковая эхобиометрия для измерения размера переднезадней оси (ПЗО) глазного яблока, пахиметрия для определения центральной толщины роговицы (ЦТР), оптическая когерентная томография (ОКТ) диска зрительного нерва (ДЗН) и макулы (в режимах 3D Disc и ONH), ОКТ с функцией ангиографии (ОКТА) ДЗН (Optovue Avanti RTVue XR, США). ОКТА-сканирование ДЗН проводили на участке размером $4,5 \times 4,5$ мм в режиме AngioDisc в соответствии со стандартным протоколом исследования с оценкой микроциркуляции ДЗН на полнослойном уровне (optic nerve head, ONH) и уровне, проходящем в слое нервных волокон и захватывающем перипапиллярные капилляры (radial peripapil-

lary capillaries, RPC), с определением индекса кровотока и плотности сосудистого рисунка ДЗН. Каждый пациент рассматривался как отдельный клинический случай. При асимметричном течении глаукоматозного процесса учитывали данные хуже видящего глаза.

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось путем забора венозной крови из локтевой вены с последующим определением спектра мутаций и ассоциаций полиморфных вариантов в генах миопии (*MYOC*); G-белка, содержащего 36 WDR-повторов (*WDR36*); оптиневрина (*OPTN*) и нейротрофина (*NTF4*).

Офтальмологическое обследование пациентов проведено в 2013–2019 гг. в Центре лазерного восстановления зрения «Оптимед» (Уфа), молекулярно-генетические исследования — в ФГБУН «Институт биохимии и генетики» Уфимского федерального исследовательского центра РАН.

Критериями включения пациентов в исследование явились диагноз «Первичная открытоугольная глаукома» (H40.1), установленный на основании клинических, лабораторно-инструментальных методов исследования в соответствии с современными диагностическими критериями, а также возраст пациентов старше 45 лет.

Критериями исключения из исследования у пациентов с ПОУГ служили аномалии рефракции (астигматизм выше 2,0 дптр., миопия и гиперметропия средней и высокой степени), выраженное помутнение оптических сред глаза, патология зрительного нерва и сетчатки неглаукомного генеза, острые воспалительные и дегенеративные заболевания органа зрения, а также острая инфекционная патология, хронические заболевания внутренних органов в стадии обострения. Участие в исследовании было подтверждено письменным согласием обследуемых.

Для проведения исследования все данные 348 пациентов с ПОУГ и 48 лиц контрольной группы регистрировали в разработанной «Индивидуальной карте обследования пациентов». Был проведен анализ следующих показателей:

1) демографических — пола (мужской/женский) и возраста;

2) анамнестических — наличия глаукомы у родственников;

3) клиничко-функциональных офтальмологических — исходного уровня ВГД; центральной толщины роговицы (ЦТР); размера ПЗО; псевдоэкзофалиативного синдрома (ПЭС) 1–3-й степени по Е.Б. Ерошевской (1997) [6]; ширины (узкий/широкий) угла передней камеры (УПК) согласно классификации Ван Бойнингена (1965) [7]; интенсивности пигментации УПК — на основе классификации А.П. Нестерова (2008) по степени выраженности в баллах от 0 до 4 [8]; классификации радужки по типам

(1–3-й типы) и цвету (1–6 вариантов) — по шкале В. В. Бунака [9];

4) морфометрических — по данным ОКТ (площадь ДЗН);

5) показателей кровотока ДЗН по данным ОКА-индекса и плотности на уровнях ONH и RPC;

6) сопутствующей офтальмопатологии — миопии, гиперметропии, катаракты или артефакции;

7) показателя сопутствующей патологии внутренних органов с учетом возраста — индекса коморбидности (ИК) по М. Чарлсону (M.E. Charlson, 1987 г., модифицировано R.A. Deyo, 1992 г.) [10];

8) генетических — наличия мутаций и полиморфных вариантов в генах миопии (*MYOC*), семейства, имеющего WD-повторы (*WDR36*), нейротрофина (*NTF*), цитохрома P450 (*CYP450*).

Все полученные данные были проверены на правильность, противоречивость и нормальность выборки. Неранжируемые показатели были подвергнуты бинаризации, стандартизации.

Статистическая обработка результатов проведена с использованием программы IBM SPSS Statistics v.21. Для проведения многофакторного анализа применяли метод главных компонент и критерий Кайзера, вычисляли корреляции между параметрами и основными факторами, используя способ вращения — варимакс, предназначенный для максимизации дисперсий квадратов исходных факторных нагрузок по переменным для каждого фактора. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Для проверки нормальности размера используемой выборки был проведен тест Шапиро–Уилка, который показал, что используемая в анализе выборка, распределена по нормальному закону ($p > 0,05$).

В исследуемой выборке ПОУГ I стадии диагностирована на 182 глазах (52,3%), II — на 122 (35,06%), III — на 36 (10,34%), IV — на 8 (2,3%) с началом заболевания в среднем в возрасте $57,91 \pm 8,69$ года, с длительностью заболевания в среднем $3,37 \pm 4,22$ года. Двустороннее течение глаукомы было отмечено у 336 обследуемых, наследственность по глаукоме в семье была отмечена у 101 (29,02%). Незрелая возрастная катаракта диагностирована в 104 (29,89%) случаях, на 48 (13,79%) глазах ранее была проведена экстракция или фактоэмульсификация катаракты; миопия слабой степени выявлена у 42 (12,07%), гиперметропия слабой степени — у 17 (4,89%), «синдром сухого глаза» — у 79 (22,7%), ПЭС — у 117 (33,62%) пациентов с ПОУГ. При оценке цвета и структуры радужки отмечено, что у 103 (29,6%) пациентов глаза были карие, у 81 (23,28%) — светло-карие. Радужка характеризовалась преимущественно радиально-гомогенным типом структуры

Таблица 1. Характеристика пациентов с ПОУГ по клиническим офтальмологическим показателям, $M \pm \sigma$ Table 1. Clinical ophthalmic parameters of patients with POAG, $M \pm \sigma$

Показатель	Пациенты с ПОУГ (n=348)	Контрольная группа (n=48)
ВГД, мм рт.ст.	25,29±3,73**	17,21±2,25
ЦТР, мкм	543,09±29,93	542,69±30,64
ПЗО, мм	23,51±0,87	23,45±0,95
Показатели ОКТ		
Площадь ДЗН, мм ²	2,08±0,32	2,07±0,38
Показатели ОКТА		
ONH индекс	0,14±0,08*	0,14±0,014
RPC индекс	0,06±0,05**	0,15±0,1
ONH плотность, %	97,95±2,00*	98,65±1,26
RPC плотность, %	60,87±12,71**	70,44±5,59

Примечание. Значимость различий по сравнению с контролем: * — при $p < 0,05$, ** — при $p < 0,001$.

в 154 (44,25%) случаев. ИК по М. Чарлсону составил в среднем $3,49 \pm 1,66$.

В результате молекулярно-генетического анализа у восьми неродственных пациентов с ПОУГ в гене *MYOC* выявлены мутации p.Q368X (c.1102C>T) в гетерозиготном состоянии. Установлено, что все лица имели отягощенный по глаукоме семейный анамнез. Полиморфный вариант rs61730974 (c.1041T>C, p.Tyr347=) в гене *MYOC* был выявлен в гетерозиготном состоянии у двух пациентов и в гомозиготном состоянии — у одного в сочетании с мутацией c.940A>T (p.Ile314Phe) в гене *WDR36*. В гене *WDR36* были выявлены четыре мутации: c.1009G>T (p.Ala337Ser), c.940A>T (p.Ile314Phe), c.1156A>G (p.Arg386Gly), c.-4C>A (g.5114C>A), а также три полиморфных варианта: rs7705304, rs13153937, rs62376783. Мутация c.412G>T (Glu138X) в гене *NTF4* была обнаружена у трех пациентов в сочетании с полиморфным вариантом c.103C>T (Leu35=). В гене оптиневрина в нашей выборке пациентов мутации не были выявлены.

В табл. 1 представлены значения количественных офтальмологических параметров пациентов с ПОУГ и лиц контрольной группы.

В результате многофакторного дисперсионного анализа были определены основные факторы по принципу их разделения. Для этого использованы метод главных компонент и критерий Кайзера. Результаты проведенного анализа с отображением главных компонент представлены в виде графика простого нормализованного стресса Кеттелла («критерий каменистой осыпи») на рисунке.

В результате проведенного многофакторного дисперсионного анализа на графике Кеттелла определены 24 главные компоненты. Выявлены первые три компоненты, после которых убывание собственных значений слева направо постепенно замедляется.

Дисперсия, представленная последовательными компонентами (факторами) в результате анализа с помощью метода главных компонент, отражена в табл. 2.

Опираясь на критерий Кайзера с использованием метода выделения — анализа главных компонент —

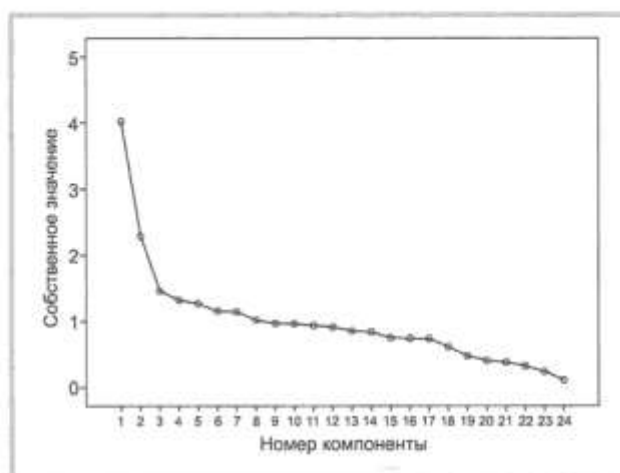


График нормализованного простого стресса с главными компонентами по Кеттелу.

Graph of normalized simple stress with principal components by Cattell.

были отобраны восемь компонент (факторов) с собственными значениями больше 1, которые были использованы в следующей фазе анализа, устанавливающей корреляции между параметрами пациентов и выделенными компонентами. С целью оптимизации полученных корреляций применены повороты осей с вращением факторов. Был использован способ вращения — варимакс, который предназначен для максимизации дисперсий квадратов исходных факторных нагрузок по новым осям и по переменным для каждого фактора, что соответствовало максимизации дисперсий в столбцах матрицы квадратов исходных факторных нагрузок. В данном анализе вращение сошло за 13 итераций. В результате были получены факторы, которые отмечены высокими нагрузками для одних переменных и низкими — для других (табл. 3).

В результате преобразований компонент, полученных после вращения, для преобразованного фактора 1 отмечены высокие факторные нагрузки по таким переменным, как возраст, катаракта (или артифакция), коморбидность, ПЭС, пигментация УПК,

Таблица 2. Полная объясненная дисперсия собственных значений компонент (факторов) пациентов с ПОУГ

Table 2. Full explained variance of eigenvalues of component parts (factors) among POAG patients

Компонента	Начальные собственные значения			Суммы квадратов нагрузок извлечения			Суммы квадратов нагрузок вращения		
	итого	процент дисперсии	кумулятивный процент	итого	процент дисперсии	кумулятивный процент	итого	процент дисперсии	кумулятивный процент
1	4,02	16,75	16,75	4,02	16,75	16,75	3,63	15,14	15,14
2	2,29	9,54	26,29	2,29	9,54	26,29	1,95	8,11	23,24
3	1,46	6,09	32,38	1,46	6,09	32,38	1,84	7,65	30,89
4	1,32	5,52	37,9	1,32	5,52	37,9	1,39	5,8	36,69
5	1,27	5,3	43,2	1,27	5,3	43,2	1,23	5,14	41,83
6	1,16	4,82	48,02	1,16	4,82	48,02	1,22	5,09	46,92
7	1,15	4,78	52,79	1,15	4,78	52,79	1,22	5,08	52,0
8	1,02	4,26	57,06	1,02	4,26	57,06	1,21	5,06	57,06

Таблица 3. Корреляции между параметрами и компонентами (варимакс нагрузки). Матрица повернутых компонент

Table 3. Correlations between parameters and components (varimax loading). Rotated component matrix

Параметры (n=348)	Повернуты компоненты							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Пол	0,062	-0,150	-0,063	0,608	-0,046	-0,206	0,285	0,288
Возраст	0,915	-0,096	-0,062	-0,047	0,000	-0,028	-0,016	0,001
Миопия	-0,059	0,762	-0,119	0,082	0,026	-0,016	0,015	-0,023
Гиперметропия	-0,002	-0,182	-0,003	-0,487	0,013	-0,105	0,023	0,372
Катаракта	0,804	0,025	-0,164	0,003	-0,066	0,034	0,018	0,020
Коморбидность	0,901	-0,104	-0,078	-0,010	0,027	-0,037	-0,053	0,068
Наследственность	0,003	-0,053	0,095	0,027	-0,074	0,798	0,040	0,134
ВГД	0,216	0,031	-0,053	0,131	0,006	0,116	0,663	0,038
ЦТР	-0,164	-0,541	0,074	0,263	0,055	-0,071	0,082	-0,233
ПЗО	-0,034	0,785	-0,071	0,371	-0,061	0,016	0,008	-0,211
ПЭС	0,753	0,113	-0,111	-0,040	0,105	-0,022	-0,047	0,084
Ширина УПК	-0,113	0,188	0,106	0,684	0,008	-0,091	-0,123	0,013
Пигментация УПК	0,654	0,017	-0,143	-0,025	-0,053	0,070	0,323	-0,177
Цвет радужки	0,014	0,185	-0,002	0,113	-0,571	-0,138	-0,094	0,049
Тип радужки	-0,016	-0,029	-0,039	0,117	0,769	-0,193	0,025	-0,022
Размер ДЗН	-0,051	0,466	0,044	0,061	-0,214	-0,226	0,094	-0,030
ONH индекс	-0,061	-0,080	0,494	0,129	-0,108	0,085	0,003	0,096
RPC индекс	-0,075	0,001	0,577	-0,001	-0,064	0,213	0,242	-0,169
ONH плотность	-0,131	0,026	0,740	-0,033	0,190	-0,111	-0,227	0,003
RPC плотность	-0,316	-0,170	0,730	-0,064	0,020	-0,160	-0,068	-0,098
Ген <i>MIOS</i>	0,001	-0,017	-0,069	0,046	-0,021	0,120	0,008	0,823
Ген <i>WDR36</i>	0,277	0,116	0,085	-0,075	0,379	0,340	0,056	0,224
Ген <i>NTF</i>	0,176	-0,009	-0,007	0,131	-0,161	0,154	-0,624	0,001
Ген <i>CYP</i>	-0,103	-0,158	-0,203	0,078	0,109	0,378	-0,198	-0,227

Примечание. Полужирным шрифтом отмечены наиболее значимые факторные нагрузки для переменных.

и низкие по всем остальным переменным; для фактора 2 — высокие факторные нагрузки по переменным (миопия, ПЗО и ЦТР); для фактора 3 — высокие нагрузки по параметрам ОКТА (плотности сосудистого рисунка на уровне ONH и RPC, индексу кровотока слоя RPC); для фактора 4 — по гендерному признаку, ширине УПК; для фактора 5 — по цвету и типу радужки; для фактора 6 — по отягощенной в отношении глаукомы наследственности; для фактора 7 — по уровню ВГД и по изменениям, выявленным в гене *NTF*; для фактора 8 — по изменениям в гене *MIOS*.

Выявленные высокие факторные нагрузки для переменных по факторам 3—8 соответствуют низким нагрузкам для переменных по факторам 1 и 2. Это свидетельствует о том, что выбранные восемь факторов наилучшим образом характеризуют популяцию больных ПОУГ.

Таким образом, проведенный анализ позволил установить, что преобразованный фактор 1 ассоциирован с демографическим параметром (возраст больных), соматическим (ИК), сопутствующей офтальмологической патологией (катаракта или артефакция, ПЭС, интенсивная пигментация УПК); фактор 2 со-

пряжен с офтальмологическими параметрами (миопическая рефракция, ПЗО, ЦТР); фактор 3 — с показателями ОКТА, отражающими состояние микрососудистого русла ДЗН.

Обсуждение

Ведение пациентов с ПОУГ требует тщательного анализа основных признаков заболевания, отражающих его развитие и прогрессирование, с учетом клинических, функциональных и генетических факторов. Знания о ФР, связанных с развитием ПОУГ, могут способствовать раннему выявлению и научно обоснованному лечению заболевания [11].

В обзорах литературы упоминается о ряде ФР, связанных с развитием ПОУГ [11, 12]. Имеются данные об иницировании в результате генетических нарушений каскада событий, которые приводят к глаукоматозному повреждению зрительного нерва и ремоделированию решетчатой пластинки склеры. В некоторых исследованиях выявлена значительная роль генов миоцилина, оптиневрина и цитохрома CYP1B1 в развитии глаукомы [13–15].

Кроме того, полногеномные исследования ассоциаций между геномными вариантами и фенотипическими признаками показали связи вариантов мутаций в определенных генах [16, 17] у пациентов с ПОУГ.

Результаты проведенного факторного анализа согласуются с данными других исследователей, использовавших с этой целью различные математические статистические методы анализа. Так, в рандомизированном когортном исследовании индивидуального продольного дизайна D. Kreft и соавт. [18] на большой выборке из 250 тыс. индивидуумов были изучены отдельные связанные с ПОУГ ФР заболевания, построена многовариантная регрессионная модель. Исследование показало значительно более высокий уровень заболеваемости и распространенности ПОУГ для женщин по сравнению с мужчинами, увеличение заболеваемости и распространенности с возрастом и роль таких ФР, как травмы глаза и орбиты, дегенерация радужки и цилиарного тела, миопия, сосудистые окклюзии сетчатки и диабет. Также сообщалось о повышенном риске глаукомы при сердечно-сосудистых заболеваниях, мигрени [19], апноэ во сне [20].

В исследованиях, посвященных изучению местных ФР развития ПОУГ, установлены положительные связи заболевания с миопией [21, 22], дегенеративными заболеваниями радужной оболочки и цилиарного тела [23].

На основании проведенного многофакторного дисперсионного анализа согласно значениям изучаемых переменных нами были выделены факторы, различные по своей значимости с точки зрения ассоциации с ПОУГ. Большое количество исходных

переменных заменены меньшим числом факторов, являющихся объединенной причиной совместной изменчивости. При проведенных преобразованиях основными требованиями явились: 1) минимальная потеря информации, содержащейся в исходных данных; 2) возможность максимального представления итоговых факторов через исходные переменные.

Простой факторный анализ в исследовании N. Wang и соавт. [24] при наблюдении за 107 пациентами с ПОУГ и 149 пациентами контрольной группы без ПОУГ в течение 5 лет показал, что риск ПОУГ связан с возрастом, семейным анамнезом, уровнем ВГД, артериальной гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями, курением, алкоголем и мутацией гена миоцилина. При проведении логистического регрессионного анализа в том же исследовании была подтверждена связь ПОУГ в основном с ВГД, семейным анамнезом, гипертензией, курением, употреблением алкоголя и мутацией гена миоцилина.

В исследовании B.J. Fan и соавт. [25] изучены ассоциации генетических факторов и факторов окружающей среды с ПОУГ в китайской популяции. Проведенный авторами однофакторный анализ показал, что ПОУГ связана с семейным анамнезом, сердечно-сосудистыми заболеваниями, потреблением алкоголя и изменением последовательности в гене миоцилина (*T353I*; $p < 0,04$). Многовариантный логистический регрессионный анализ подтвердил, что ПОУГ была в значительной степени связана с семейным анамнезом [отношение шансов (ОШ) 20,2], артериальной гипертензией (ОШ 3,58), курением (ОШ 10,8), потреблением алкоголя (ОШ 0,028) и *T353I* (ОШ 6,03; во всех случаях $p < 0,05$).

В нескольких эпидемиологических исследованиях была показана важность сосудистых ФР, в частности артериальной гипертензии и гипотензии, в патогенезе и прогрессировании глаукомной оптической нейропатии [26]. Установлено, что снижение кровотока в сосудах глаза и орбиты отрицательно влияет на прогноз заболевания [27]. При этом нарушения центральной и регионарной гемодинамики реализуются через опосредованные изменения, происходящие на микроциркуляторном уровне [28].

В настоящем исследовании системные (клинические проявления при артериальной гипертензии, сердечной недостаточности, хронической ишемии головного мозга, сахарном диабете учитывались при вычислении ИК) и местные (снижение показателей микроциркуляции ДЗН) сосудистые факторы оказались ассоциированными с ПОУГ.

Выявление и ранжирование факторов, влияющих на развитие ПОУГ, способствуют раскрытию клинко-функциональных и патогенетических особенностей заболевания. В проведенном исследовании с помощью многомерного факторного анализа были установлены и сгруппированы показа-

тели, ассоциированные с ПОУГ, с ранжированием их по степени значимости и влиянию на развитие заболевания.

Заключение

В результате применения факторного анализа с целью ранжирования факторов, ассоциированных с развитием ПОУГ, к наиболее значимым показателям высокого риска (16,75% общей дисперсии) развития заболевания были отнесены следующие переменные («факторы возрастной инволюции»): возраст, ИК, катаракта, псевдоэкзофалиативный синдром, интенсивность пигментации угла передней камеры; к группе среднего риска (9,53% общей дисперсии) — миопия и размер ПЗО глазного яблока; к группе низкого риска (6,09%) — параметры ОКТА, отражающие снижение кровотока ДЗН, такие как плотность полнослойного уровня и слоя нервных волокон сетчатки и др.

Таким образом, факторный анализ является многомерным методом математического анализа, позволяющим изучить роль ФР развития ПОУГ и их ассоциаций с заболеванием, что способствует ранней диагностике и выявлению клинико-функциональных особенностей заболевания.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: А.З., Р.З.

Сбор и обработка материала: А.З.

Статистическая обработка: А.З., Р.З.

Написание текста: А.З.

Редактирование: Р.З., Б.А.

Источник финансирования: Раздел работы, посвященный генетическим исследованиям, поддержан грантами РФФИ №14-04-97002-р_поволжье_а, 14-04-97007-р_поволжье_а, 12-04-97004-р_поволжье_а.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Цветкова Л.А., Черченко О.В. Внедрение технологий Big Data в здравоохранение: оценка технологических и коммерческих перспектив. *Экономика науки*. 2016;2(2):138–150. Ссылка активна на 04.08.20. Tsvetkova LA, Cherenchenko OV. Implementation of Big Data technologies in the healthcare system: Evaluation of technological and commercial perspectives. *Ekonomika nauki = The Economics of Science*. 2016;2(2):138–150. Accessed 04.08.20. (In Russ.). <https://www.cleverence.ru/articles/auto-business/big-data-chto-eto-takoe-prostymi-slovami-kharakteristiki-tehnologii-boishikh-dannykh-i-metody-ikh-o/>
2. Dash S, Shakyawar S, Sharma M, Kaushik S. Big data in healthcare: management, analysis and future prospects. *Journal of Big Data*. 2019;6:54. <https://doi.org/10.1186/s40537-019-0217-0>
3. Агафонова В.В., Франковская-Герлак М.З., Соколовская Т.В., Брижак П.Е., Бессарабов А.Н. Роль местных и общесоматических факторов в развитии открытоугольной глаукомы у пациентов с глазными проявлениями псевдоэкзофалиативного синдрома. *Офтальмохирургия*. 2013;(3):60–65. Agafonova VV, Frankovskaya-Gerlak MZ, Sokolovskaya TV, Brizhak PE, Bessarabov AN. The role of the local and general somatic factors for the open-angle glaucoma development in patients with eye manifestations of pseudoexfoliation syndrome. *Oftal'mokhirurgiya = Eyedov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2013;(3):60–65. (In Russ.).
4. Leske M., Wu S., Hennis A., Honkanen R., Nemesure B. Risk factors for incident open-angle glaucoma: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology*. 2008;115:85–93. <https://doi.org/10.1016/j.optha.2007.03.017>
5. Федеральные клинические рекомендации по офтальмологии, утвержденные Минздравом России, 2017. Ссылка активна на 04.08.20. Federal'nye klinicheskie rekomendatsii po oftal'mologii, utverzhdennye Minzdravom Rossii, 2017. Accessed 04.08.2020. (In Russ.). <https://oog.ru/vracham/klek/klinicheskie-rekomendatsii-utverzhdennye-mz-rl/>
6. Малов В.М., Ерошевская Е.Б., Малов И.В., Осипова Т.А. Распространенность псевдоэкзофалиативного синдрома, классификация и результаты хирургического лечения больных при подвывихе хрусталика. *Известия Самарского научного центра Российской академии наук*. 2013;15(3–6):1853–1856. Malov VM, Eroshetskaya EB, Malov IV, Osipova TA. Prevalence of pseudoexfoliation syndrome, classification and results of surgical treatment of patients with crystalline lens incomplete dislocation. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra Rossiyskoy akademii nauk = Samara State Medical University*. 2013;15(3–6):1853–1856. (In Russ.).
7. Национальное руководство по глаукоме: для практикующих врачей. Под ред. Егорова Е.А., Астахова Ю.С., Еричева В.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2015. Natsional'noye rukovodstvo po glaukome: dlya praktikuuyushchikh vrachev [National guide of glaucoma: for medical practitioners]. Eds Egorov E.A., Astakhov Yu.S., Eriчев V.P. M.: GEOTAR-Media; 2015. (In Russ.).
8. Нестеров А.П. Глаукома. М.: ООО «Медицинское информационное агентство»; 2014. Nesterov AP. Glaukoma [Glaucoma]. M.: LLC «Medical information agency»; 2014. (In Russ.).
9. Дидиченко М.П., Ягузинская И.И. Зависимость цвета глаз от морфологических особенностей радужки человека. *Colloquium-journal*. 2019;3(27):23–25. Didichenko MP, Yaguzhinskaya II. The dependence of the eye color from morphological features of the iris of a person. *Colloquium-journal*. 2019;3(27):23–25. (In Russ.). <https://doi.org/10.24411/2520-6990-2019-10009>
10. Кочетова Е.В. Оценка коморбидности у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Туберкулез и болезни легких*. 2017;95(4):11–14. Kochetova EV. Evaluation of comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Tuberkulez i bolezni legkikh = Tuberculosis and Lung Diseases*. 2017;95(4):11–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.21292/2075-1230-2017-95-4-11-14>
11. Leske C. Open-Angle Glaucoma — An Epidemiologic Overview. *Ophthalm Epidemiol*. 2007;14(4):166–172. <https://doi.org/10.1080/09286580701501931>
12. McMonnies C. Glaucoma history and risk factors. *J Optom*. 2017;10(2):71–78. <https://doi.org/10.1016/j.optom.2016.02.003>
13. Tamm E. Myocilin and glaucoma: facts and ideas. *Prog Retin Eye Res*. 2002;21(4):395–428. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(02\)00010-1](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00010-1)
14. Sarfarazi M, Rezaie T. Optineurin in primary open angle glaucoma. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16(4):529–541. [https://doi.org/10.1016/S0896-1549\(03\)00061-0](https://doi.org/10.1016/S0896-1549(03)00061-0)
15. Fingert J. Primary open-angle glaucoma genes. *Eye (Lond)*. 2011;25(5):587–595. <https://doi.org/10.1038/eye.2011.97>
16. He J, Lu S, Chen L, Tam P, Zhang B, Leung C, Pang C, Tham C, Chu W. Coding Region Mutation Screening in Optineurin in Chinese Normal-Tension Glaucoma Patients. *Dis Markers*. 2019;5820537. <https://doi.org/10.1155/2019/5820537>
17. Chen M, Yu X, Xu J, Ma J, Chen X, Chen B, Gu Y, Wang K. Association of gene polymorphisms with primary open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(4):1105–1121. <https://doi.org/10.1167/jovs.18-25922>

18. Kreft D, Doblhammer G, Guthoff R, Frech S. Prevalence, incidence, and risk factors of primary open-angle glaucoma — a cohort study based on longitudinal data from a German public health insurance. *BMC Public Health*. 2019;19(1):851. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-6935-6>
19. Cursiefen C, Wisse M, Cursiefen S, Junemann A, Martus P, Korth M. Migraine and tension headache in high-pressure and normal-pressure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2000;129(1):102-104. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(99\)00289-5](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(99)00289-5)
20. Lin C, Hu C, Ho J, Chiu H, Lin H. Obstructive sleep apnea and increased risk of glaucoma: a population-based matched-cohort study. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1559-1564. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.006>
21. Cho H, Kee C. Population-based glaucoma prevalence studies in Asians. *Surv Ophthalmol*. 2014;59(4):434-447. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2013.09.003>
22. Marcus M, de Vries M, Junoy Montolio F, Jansonius N. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2011;118(10):1989-1994.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.012>
23. Farrar S, Shields M, Miller K, Stoup C. Risk factors for the development and severity of glaucoma in the pigment dispersion syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1989;108(3):223-229. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(89\)90110-4](https://doi.org/10.1016/0002-9394(89)90110-4)
24. Wang N, Peng Z, Fan B, Liu Y, Dong X, Liang X, Luan J. Case control study on the risk factors of primary open angle glaucoma in China. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2002;23(4):293-296.
25. Fan B, Leung Y, Wang N, Lam S, Liu Y, Tam O, Pang C. Genetic and environmental risk factors for primary open-angle glaucoma. *Chinese Med J*. 2004;117(5):706-710.
26. Grzybowski A, Och M, Kancierz P, Leffler C, De Moraes C. Primary open-angle glaucoma and vascular risk factors: a review of population based studies from 1990 to 2019. *J Clin Med*. 2020;9(3):761. <https://doi.org/10.3390/jcm9030761>
27. Каменских Т.Г., Усанов Д.А., Скрипаль А.В., Лопатинская Н.Р., Сагайдачный А.А. Сравнительный анализ показателей регионарного кровотока и данных дистанционной термографии у больных с первичной открытоугольной глаукомой. Глаукома. Журнал НИИ ГБ РАМН. 2012; (1):20-25. Kamenskih TG, Usanov DA, Skripal AV, Lopatinskaya NR, Sagaidachny AA. Comparative analysis of parameters regional blood flow and distant thermography in patients with primary open-angle glaucoma. Glaucoma. Journal SRI GB RAMS. 2012;(1):20-25. (In Russ.).
28. Еричев В.П., Егоров Е.А. О патогенезе первичной открытоугольной глаукомы. Вестник офтальмологии. 2014;130(6):98-104. Elichev VP, Egorov EA. On the pathogenesis of primary open-angle glaucoma. Vestnik oftal'mologii. 2014;130(6):98-104. (In Russ.).

Поступила 05.08.2020

Received 05.08.2020

Принята к печати 22.10.2020

Accepted 22.10.2020

Морфологические особенности роговицы при псевдофакической буллезной кератопатии и эндотелиальной дистрофии Фукса

© Н.В. ФИСЕНКО¹, С.В. ТРУФАНОВ¹, Т.А. ДЕДУРА²

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. Изучение морфологических особенностей задних слоев роговицы при псевдофакической буллезной кератопатии (БК) и эндотелиальной дистрофии Фукса (ЭД Фукса).

Материал и методы. В исследование включены 44 пациента (45 глаз); 1-ю группу составили 20 больных (20 глаз; средний возраст — 73,8±7,8 года) с псевдофакической БК, 2-я группа представлена 24 пациентами (25 глаз; средний возраст — 72,5±10,6 года) с ЭД Фукса. До операции пациентам выполняли пахиметрию центральной зоны роговицы (RTVue-100, Optovue, США). Пациентам обеих групп проводили эндотелиальную кератопластику (DSAEK или DMEK). В послеоперационном периоде оценивали адаптацию трансплантата (RTVue-100, Optovue, США). У всех пациентов при проведении операции были получены образцы десцеметовых мембран (ДМ). Для морфологического исследования материал окрашивали гематоксилином и эозином. Морфометрический анализ осуществляли с помощью инвертированного микроскопа Leica DM-2500 (фотокамера Leica DFC295) с использованием программы ImageScope M.

Результаты. Морфометрический анализ ДМ не выявил изменения толщины ее пренатальной передней «полосатой» (2,58±0,49 мкм) и постнатальной задней «неполосатой» зон (11,30±2,64 мкм) у пациентов с псевдофакической БК в сравнении с нормальными показателями. Между тем при ЭД Фукса отмечено статистически значимое увеличение размеров ДМ за счет синтеза эндотелиальными клетками заднего коллагенового слоя и гутт (толщина постнатальной зоны — 16,62±4,34 мкм). При морфологическом исследовании ДМ пациентов с неполным прилеганием эндотелиального трансплантата в раннем послеоперационном периоде обнаружены стромальные волокна, фиксированные к зоне плотного экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ).

Заключение. Полученные данные подтверждают, что хронический отек роговицы обусловлен различными патоморфологическими изменениями ее задних слоев при псевдофакической БК и ЭД Фукса. Индивидуальные особенности зоны плотного ЭЦМ ДМ могут иметь значение для адаптации трансплантата при DMEK, что влияет на исход операции при эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: буллезная кератопатия, эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса, десцеметова мембрана, DMEK, DSAEK, эндотелиальный трансплантат, морфометрический анализ.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Фисенко Н.В. — e-mail: natfisenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7198-4498>

Труфанов С.В. — e-mail: trufanov05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

Дедура Т.А. — e-mail: demura-t@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Автор, ответственный за переписку: Фисенко Н.В. — e-mail: natfisenko@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Фисенко Н.В., Труфанов С.В., Дедура Т.А. Морфологические особенности роговицы при псевдофакической буллезной кератопатии и эндотелиальной дистрофии Фукса. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):31–37. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801131>

Morphological features of the cornea in eyes with pseudophakic bullous keratopathy and Fuchs endothelial corneal dystrophy

© N.V. FISENKO¹, S.V. TRUFANOV¹, T.A. DEMURA²

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

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

ABSTRACT

Purpose — to evaluate the morphological features of posterior corneal layers in pseudophakic bullous keratopathy (PBK) and Fuchs endothelial corneal dystrophy (FECD).

Material and method. The study included 20 patients (20 eyes) aged 73.8±7.8 with PBK and 24 patients (25 eyes) aged 72.5±10.6 with FECD. Central corneal thickness was measured in all eyes before the surgery by anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT, RTVue-100, Optovue, USA). All patients underwent corneal transplantation (DSAEK or DMEK). Post-operative donor graft status was assessed as attached or detached by AS-OCT (RTVue-100, Optovue, USA). Specimens of Descemet's membranes (DMs) were obtained intraoperatively and investigated histologically (hematoxylin and eosin staining). Morphometric analysis was performed using optical microscope Leica DM-2500 (Digital Color Camera Leica DFC295) and ImageScope M software.

Results. There was no difference in thickness of DMs' prenatal anterior banded layer ($2.58 \pm 0.49 \mu\text{m}$) and postnatal posterior non-banded layer ($11.30 \pm 2.64 \mu\text{m}$) between PBK and normal cornea. In FECD eyes, DM was significantly thickened by additional collagen layer and guttate excrescences (postnatal layer thickness — $16.62 \pm 4.34 \mu\text{m}$). Morphological study of the DMs of patients with graft detachment in the early postoperative period revealed residual stromal collagen fibrils that were fixed to the area with dense extracellular matrix.

Conclusion. The study shows that chronic corneal edema is associated with pathological morphological changes in the posterior corneal layers in PBK and FECD. Individual features of the dense extracellular matrix in the DMs may play a key role in the attachment of donor graft to the corneal stroma and affect the postoperative outcome.

Keywords: pseudophakic bullous keratopathy, Fuchs endothelial corneal dystrophy, Descemet's membrane, DMEK, DSAEK, endothelial graft, morphometric analysis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Fisenko N.V. — e-mail: natfisenko@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7198-4498>

Trufanov S.V. — e-mail: trufanov05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

Demura T.A. — e-mail: demura-t@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6946-6146>

Corresponding author: Fisenko N.V. — e-mail: natfisenko@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Fisenko NV, Trufanov SV, Demura TA. Morphological features of the cornea in eyes with pseudophakic bullous keratopathy and Fuchs endothelial corneal dystrophy. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):31–37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801131>

Известно, что в основе развития хронического отека роговицы лежит повышение проницаемости эндотелиального слоя для внутриглазной жидкости передней камеры глаза, возникающее из-за необратимой гибели эндотелиальных клеток (ЭК) с разрушением межклеточных контактов и снижением плотности ионных каналов [1–3]. Так, к причинам ускорения апоптоза ЭК относят их механическое повреждение при интраокулярных хирургических вмешательствах [4], инфекционные заболевания структур переднего отрезка глаза [5], отсутствие компенсации внутриглазного давления (ВГД) в течение длительного времени [6, 7], а также цитотоксическое действие вспомогательных компонентов (в том числе бензалкония хлорида) антиглаукомных лекарственных препаратов [8, 9]. Прогрессирование дисфункции эндотелиального слоя сопровождается увеличением степени стромального отека с формированием лакун, а также разрушением базальной мембраны эпителия, появлением микрокист и развитием буллезной кератопатии (БК).

К причинам развития хронического отека роговицы также относят генетически детерминированные патологические изменения эндотелия и десцеметовой мембраны (ДМ). Среди них чаще всего встречается эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса (ЭД Фукса) раннего (30–40 лет) и позднего (старше 40 лет) начала [10]. Данное состояние характеризуется постепенной трансформацией ЭК в фибробласты, вероятно, обусловленной механизмом эпителиально-мезенхимального перехода [11]. В результате клетки с измененным фенотипом приобретают способность синтезировать коллагеновые структуры — гутты, которые постепенно сливаются с ДМ, приводя к ее утолщению за счет формирования дополнительных задних слоев [12]. В то же время происходит

разрушение плотных и щелевидных межклеточных контактов с прекращением функционирования ионных каналов и белков-переносчиков и необратимым уменьшением плотности ЭК. ЭД Фукса в фазе декомпенсации, как и БК, проявляется выраженным отеком стромы и буллезными изменениями эпителия роговицы, приводящими к снижению остроты зрения и появлению болевого синдрома [13].

Радикальным патогенетически ориентированным способом лечения псевдофакичной БК и ЭД Фукса является кератопластика, включающая замену измененного эндотелиального слоя. В настоящее время операцией выбора считают изолированную трансплантацию ДМ с эндотелием (Descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK) или автоматизированную эндотелиальную кератопластику (Descemet stripping automated endothelial keratoplasty, DSAEK) [14–16]. К основным осложнениям задней послойной кератопластики относят формирование локальных и протяженных ложных камер между трансплантатом и роговицей реципиента.

Причинами нарушения адаптации донорского лоскута считают относительную гипотензию, возникающую на фоне быстрого исчезновения пузыря газовой смеси из передней камеры [17], а также из-за наличия остаточных фрагментов ДМ на задней поверхности стромы реципиента [18, 19].

С учетом представленных особенностей патогенеза псевдофакичной БК и ЭД Фукса, а также возможных осложнений эндотелиальной кератопластики актуальным является подробное изучение морфологических изменений задних слоев роговицы при этих заболеваниях.

Цель работы — исследование морфологических особенностей задних слоев роговицы при псевдофакичной БК и ЭД Фукса.

Материал и методы

В исследование были включены 44 пациента (45 глаз): 1-ю группу составили 20 пациентов (20 глаз) с псевдофакичной БК (12 мужчин и 8 женщин; средний возраст — $73,8 \pm 7,8$ года); 2-я группа была представлена 24 пациентами (25 глаз) с диагнозом ЭД Фукса (8 мужчин и 16 женщин; средний возраст — $72,5 \pm 10,6$ года; табл. 1).

Критериями исключения пациентов из исследования были острые воспалительные заболевания глаз, отсутствие компенсации ВГД, наличие гемофтальма, а также аутоиммунных и неопластических заболеваний любой локализации.

До операции всем больным, включенным в исследование, выполняли стандартное офтальмологическое обследование, а также пахиметрию центральной зоны роговицы (RTVue-100, Optovue, США). Пациентам обеих групп была выполнена эндотелиальная кератопластика (DSAEK или DMEK; см. табл. 1).

В послеоперационном периоде оценивали адаптацию эндотелиального трансплантата по данным оптической когерентной томографии переднего отрезка глаза (ОКТ ПОГ; RTVue-100, Optovue, США).

У пациентов обеих групп при проведении операции были получены образцы ДМ с эндотелием. Для морфологического исследования материал фиксировали в 10% нейтральном формалине с фосфатным буфером, обрабатывали в аппарате гистологической проводки тканей (Pool Scientific Instruments, Швейцария) и заливали в парафин. Суммарное время фиксации, проводки и заливки материала, как правило, не превышало 48 ч. Затем готовили серийные парафиновые срезы (не менее 12 серийных срезов), которые фиксировали на предметные стекла, покрытые полилизинном (Mainzel Glaser, Polylysine, Германия) и инкубировали в термостате при 37°C в течение 12 ч. Потом срезы депарафинировали и обезжировали в батарее из трех ксилолов, двух абсолютных спиртов, двух 95% спиртов, 80% и 70% спиртов и дистиллированной воды. По одному препарату от каждого случая окрашивали гематоксилином и эозином. Для изучения состояния ДМ применяли инвертированный микроскоп Leica DM-2500 с фотокамерой Leica DFC 295. Как и в работе Т. Brockmann и соавт. [18], оценку структуры ДМ проводили с учетом особенностей ее окрашива-

ния гематоксилином и эозином. Зона ДМ, определяемая как передний «полосатый» слой, отличалась менее интенсивным окрашиванием, что позволило выявить границу между ней и областью, соответствующей заднему «неполосатому» слою, и провести морфометрический анализ с использованием программы ImageScope M.

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы SPSS 23 (IBM). При применении теста Колмогорова—Смирнова был выявлен ненормальный тип распределения переменных, в связи с чем использовались методы непараметрической статистики. Для оценки значимости различий между двумя независимыми выборками применяли U-критерий Манна—Уитни. Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Статистически значимыми различия считали при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При морфологическом исследовании парафиновых срезов ДМ пациентов 1-й группы во всех случаях она была представлена передним «полосатым» и задним «неполосатым» слоями (рис. 1). Ее стромальную (переднюю) поверхность формирует тонкая зона плотного экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), которая, по данным некоторых авторов, содержит большое число белковых молекул (фибронектина, витронектина, фибулина и т.п.), обладающих способностью к адгезии коллагеновых стромальных волокон [20, 21]. По данным проведенного нами морфометрического анализа, толщина пренатального переднего «полосатого» слоя составляет $2,58 \pm 0,49$ мкм, в то время как постнатальный задний «неполосатый» слой имеет толщину $11,30 \pm 2,64$ мкм (табл. 2). Интересно, что во всех препаратах отсутствуют ЭК на задней поверхности ДМ, что, вероятно, обусловлено истончением эндотелия и его слабой адгезией к «неполосатому» слою при БК, а также механическим повреждением на этапе десцеметорексиса в ходе DMEK или DSAEK (см. рис. 1).

Как известно, ДМ состоит из коллагеновых волокон и протеогликанов — компонентов ЭЦМ, синтезируемых ЭК роговицы на протяжении всей жизни человека, начиная со 2-го месяца гестации [22].

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Table 1. Clinical profile of patients

Показатель	Псевдофакичная БК (1-я группа)	ЭД Фукса (2-я группа)
Количество пациентов (глаз)	20 (20)	24 (25)
Пол (м/ж)	12/8	8/16
Возраст, годы, $M \pm m$	$73,8 \pm 7,8$	$72,5 \pm 10,6$
Толщина роговицы до операции, мкм, $M \pm m$	$778,95 \pm 110,37$	$765,96 \pm 80,77$
DSAEK/DMEK (количество глаз)	14/6	13/12

Таблица 2. Морфометрический анализ ДМ при псевдофакичной БК и ЭД Фукса, $M \pm m$ Table 2. Morphometric analysis of Descemet's membranes in patients with pseudophakic bullous keratopathy and Fuchs endothelial corneal dystrophy, $M \pm m$

Показатель	Псевдофакичная БК (1-я группа; $n=20$)	ЭД Фукса (2-я группа; $n=25$)	p^*
Толщина ДМ, мкм	$13,80 \pm 2,88$	$19,44 \pm 4,44$	$<0,0005$
Толщина пренатального слоя, мкм	$2,58 \pm 0,49$	$2,82 \pm 0,76$	$0,092$
Толщина постнатального слоя, мкм	$11,30 \pm 2,64$	$16,62 \pm 4,34$	$<0,0005$

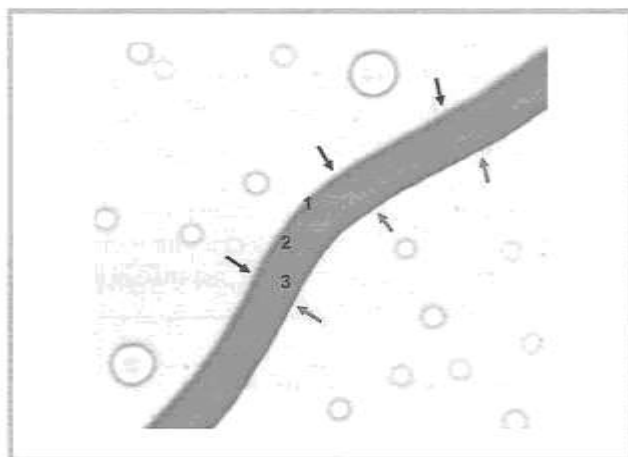


Рис. 1. Морфологическое строение ДМ при псевдофакичной БК.

Парафиновый срез, окраска гематоксилином и эозином, ув. 100.

Зона плотного экстрацеллюлярного матрикса (1); пренатальный передний «полосатый» слой (2); постнатальный задний «неполосатый» слой (3); передняя (стромальная) поверхность ДМ отмечена черными стрелками, задняя (эндотелиальная) поверхность ДМ — красными стрелками.

Fig. 1. Morphological structure of Descemet's membrane (DM) in pseudophakic bullous keratopathy.

Paraffin-embedded section, stained by hematoxylin and eosin, magn. $\times 100$.

Dense extracellular matrix (1); prenatal anterior banded layer (2); postnatal posterior nonbanded layer (3); anterior (stromal) DM surface is indicated by black arrows; posterior (endothelial) DM surface — by red arrows.

По данным электронной микроскопии, на 12-й неделе пренатального периода она представляет собой типичную базальную мембрану, состоящую из прилежащей к эндотелиальному слою «светлой» и расположенной над ней «темной» пластинок. Постепенный рост ДМ сопровождается синтезом взаимно перпендикулярных волокон коллагена IV и VII типов, формирующих отдельные слои. В результате к завершению пренатального этапа ДМ имеет нетипичную для базальной мембраны ламеллярную структуру, а ее толщина составляет 3 мкм. Постнатальный период роста десцеметовой оболочки связан с постоянной секрецией ЭК протеогликанов, формирующих задний «неполосатый» слой, размер которого достигает 10–12 мкм [23].

Результаты, полученные нами при морфометрическом анализе ДМ пациентов с псевдофакичной БК, соответствуют данным, полученным ранее при электронной микроскопии роговиц без офтальмопатологии [24]; это свидетельствует о том, что патологический процесс затрагивает ЭК, строму и эпителиальный слой роговицы, практически не приводя к структурным изменениям ДМ.

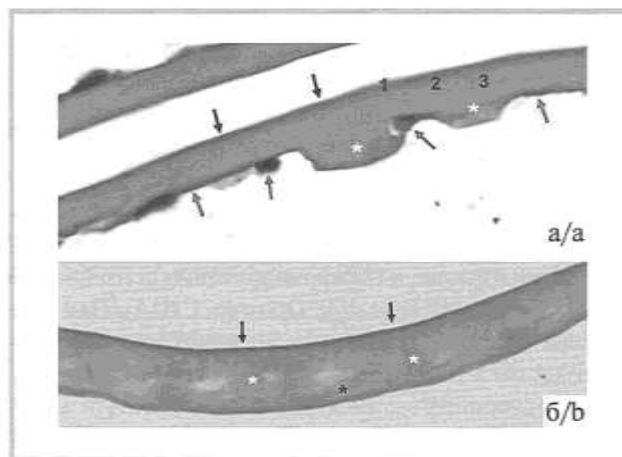


Рис. 2. Морфологическое строение ДМ при ЭД Фукса.

Парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином, ув. 200.

а — зона плотного экстрацеллюлярного матрикса (1), пренатальный передний «полосатый» слой (2), постнатальные слои (3); гутты отмечены белой звездочкой, эндотелиальные клетки — синими стрелками, передняя (стромальная) поверхность ДМ — черными стрелками, задняя (эндотелиальная) поверхность ДМ — красными стрелками; б — передняя (стромальная) поверхность ДМ отмечена черными стрелками, гутты — белой звездочкой, постнатальные слои — черной звездочкой.

Fig. 2. Morphological structure of Descemet's membrane (DM) in Fuchs endothelial corneal dystrophy.

Paraffin-embedded section, stained by hematoxylin and eosin, magn. $\times 200$.

а — dense extracellular matrix (1); prenatal anterior banded layer (2); postnatal layers (3); guttae are indicated by white asterisks; endothelial cells — blue asterisks; anterior (stromal) DM surface — black arrows; posterior (endothelial) DM surface — red arrows; б — anterior (stromal) DM surface is indicated by black arrows; guttae — white asterisks; postnatal layers — black asterisk.

Сравнительный морфометрический анализ ДМ пациентов 1-й (псевдофакичная БК) и 2-й (ЭД Фукса) групп показал статистически значимое увеличение толщины ДМ у всех больных, включенных во 2-ю группу (см. табл. 2). По данным морфологического исследования, при ЭД Фукса ДМ также представлена тонким слоем плотного ЭЦМ и фиксированной к нему пренатальной передней «полосатой» зоной (рис. 2, а). В связи с тем что при световой микроскопии невозможно на всем протяжении оценить истинную границу между задним «неполосатым» слоем и нетипичной коллагеновой зоной, нами был проведен морфометрический анализ пренатального переднего «полосатого» слоя и совокупности синтезированных в постнатальном периоде заднего «неполосатого» и коллагенового слоев, а также гутт.

В 22 глазах (21 пациент) при световой микроскопии отмечено достоверное утолщение постнатального заднего «полосатого» слоя ($16,62 \pm 4,34$ мкм) за счет синтеза измененными ЭК гутт различной формы

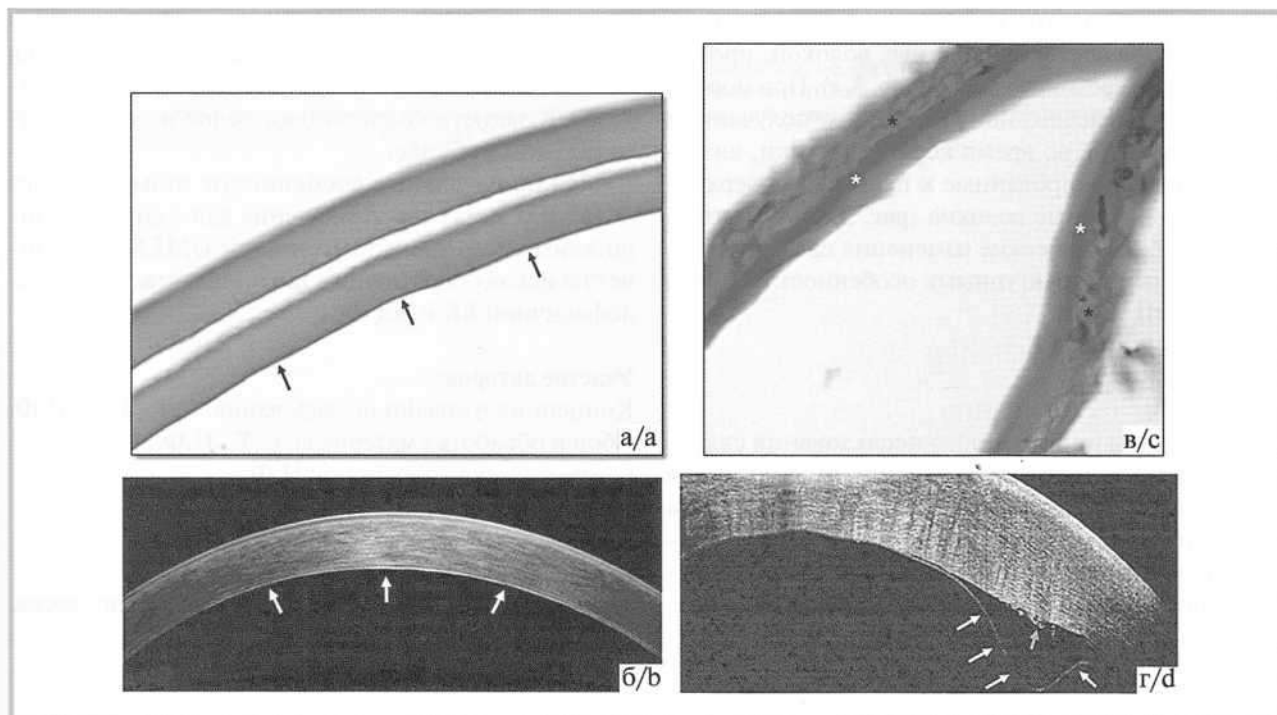


Рис. 3. Варианты адаптации эндотелиального трансплантата в зависимости от повреждения задних слоев стромы роговицы реципиента.

а, в — парафиновые срезы, окраска гематоксилином и эозином, а — ув. 200, в — ув. 400; б, г — оптические когерентные томограммы переднего отрезка глаза.

а — гладкая передняя (стромальная) поверхность ДМ отмечена черными стрелками; б — эндотелиальный трансплантат (полное прилегание) указан белыми стрелками; в — ДМ отмечена белой звездочкой, стромальные волокна — черными звездочками (неполное прилегание); г — эндотелиальный трансплантат (неполное прилегание) указан белыми стрелками, стромальные волокна отмечены желтой стрелкой.

Fig. 3. Variants of endothelial graft attachment depending on disruption of recipient's posterior corneal stroma.

а, с — paraffin-embedded sections, stained by hematoxylin and eosin, а — magn. $\times 200$, с — magn. $\times 400$; б, д — anterior segment optical coherence tomography scan images.

а — clean anterior (stromal) Descemet's membrane (DM) surface is indicated by black arrows; б — endothelial graft (full attachment) is indicated by white arrows; в — DM is indicated by white asterisk, stromal fibers — black asterisks (incomplete attachment); д — endothelial graft (incomplete attachment) is indicated by white arrows, stromal fibers — yellow arrow.

и размера (см. табл. 2). При этом на задней поверхности ДМ определяются отдельные ЭК (см. рис. 2, а). В то же время в трех глазах (три пациента) визуализируется дополнительный задний коллагеновый слой с погруженными в него гутами (см. рис. 2, б).

Впервые анализ структурных особенностей роговицы при ЭД Фукса был проведен J. Kayes и соавторы в 1964 г. [25]. По данным электронной микроскопии ими было установлено появление гутт и утолщение ДМ за счет синтеза ЭК заднего коллагенового слоя. В дальнейшем W. Bourne и соавт. [26] определили, что в среднем толщина этой зоны составляет 16,6 мкм, а по своей структуре она напоминает передний «полосатый» слой. Кроме того, по мнению этих авторов, активный синтез коллагена и ЭЦМ ЭК замедляет формирование заднего «неполосатого» слоя, размер которого достигает только 3,6 мкм. При этом передний «полосатый» слой остается интактным.

Выявленное нами достоверное утолщение ДМ за счет формирования дополнительных слоев согласуется с приведенными W. Bourne и соавт. [26] данными электронной микроскопии, что подтверждает

вовлечение десцеметовой оболочки в патологический процесс при ЭД Фукса.

По результатам морфологического исследования образцов ДМ пациентов обеих групп была обнаружена зона плотного ЭЦМ. Известно, что ее основной функцией является адгезия подлежащего переднего «полосатого» слоя ДМ к задней поверхности стромы [21]. В связи с этим был проведен анализ состояния стромальной поверхности ДМ во всех биоптатах, полученных при задней послойной кератопластике. Так, в 40 образцах ДМ (16 и 24 случая из 1-й и 2-й групп соответственно) отмечается неизменная, гладкая зона плотного ЭЦМ (рис. 3, а). По данным ОКТ ПОГ, выполненной после рассасывания пузыря воздушной (DSAЕК) и газовой (DMEK) смеси в передней камере, у этих больных отмечено полное прилегание эндотелиального кератотрансплантата вне зависимости от вида задней послойной кератопластики (рис. 3, б).

В то же время при ОКТ ПОГ у четырех пациентов с псевдофакичной БК и одного больного с ЭД Фукса после операции DMEK определяются локальные ложные камеры, вероятно, обусловленные нару-

шением регулярности задней поверхности стромы реципиента за счет разрозненных волокон, проминирующих в переднюю камеру (рис. 3, г). При морфологическом исследовании в биоптатах, полученных у этих пациентов во время кератопластики, визуализируются фиксированные к передней поверхности ДМ стромальные волокна (рис. 3, в). Вероятно, данные морфологические изменения связаны с индивидуальными структурными особенностями зоны плотного ЭЦМ.

Заключение

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что хронический отек роговицы обусловлен различными патоморфологическими изменениями ее задних слоев при псевдофакической БК и ЭД Фукса. Эндотелиальная дисфункция, приводящая к развитию псевдофакической БК, не сопровождается изменением показателей тол-

щины передней «полосатой» и задней «неполосатой» зон ДМ. Между тем при ЭД Фукса отмечается достоверное увеличение размеров ДМ за счет синтеза ЭК заднего коллагенового слоя и гутт в постнатальном периоде.

Индивидуальные особенности зоны плотного ЭЦМ ДМ могут иметь значение для адаптации эндотелиального трансплантата при ДМЕК, что влияет на исход оперативного вмешательства при псевдофакической БК и ЭД Фукса.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: С.Т., Т.Д., Н.Ф.
Сбор и обработка материала: С.Т., Н.Ф., Т.Д.

Статистическая обработка: Н.Ф.

Написание текста: Н.Ф.

Редактирование: С.Т., Т.Д.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bonanno JA. Molecular mechanisms underlying the corneal endothelial pump. *Exp Eye Res.* 2012;95(1):2-7. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.06.004>
- Borderie VM, Baudrimont M, Vallée A, Ereau TL, Gray F, Laroche L. Corneal endothelial cell apoptosis in patients with Fuchs' dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(9):2501-2505.
- Narayanan R, Gaster RN, Kenney MC. Pseudophakic corneal edema: A review of mechanisms and treatments. *Cornea.* 2006;25(9):993-1004. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000214225.98366.83>
- Lundberg B, Jonsson M, Behndig A. Postoperative corneal swelling correlates strongly to corneal endothelial cell loss after phacoemulsification cataract surgery. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(6):1035-1041. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.12.080>
- Ang M, Sng CC, Chee SP, Tan DT, Mehta JS. Outcomes of corneal transplantation for irreversible corneal decompensation secondary to corneal endotheliitis in Asian eyes. *Am J Ophthalmol.* 2013;156(2):260-266.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.03.020>
- Cho SW, Kim JM, Choi CY, Park KH. Changes in corneal endothelial cell density in patients with normal-tension glaucoma. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53(6):569-573. <https://doi.org/10.1007/s10384-009-0740-1>
- Yu Z, Wu L, Qu B. Changes in corneal endothelial cell density in patients with primary open-angle glaucoma. *World J Clin Cases.* 2019;7(15):1978-1985. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i15.1978>
- Ayaki M, Yaguchi S, Iwasawa A, Koide R. Cytotoxicity of ophthalmic solutions with and without preservatives to human corneal endothelial cells, epithelial cells and conjunctival epithelial cells. *Clin Exp Ophthalmol.* 2008;36(6):553-559. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2008.01803.x>
- Суббот А.М., Фисенко Н.В., Труфанов С.В. Цитотоксичность Трипсина и Дорзоламина Solo на первичной культуре эндотелиальных клеток роговицы человека. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020;83(7):27-31. Subbot AM, Fisenko NV, Trufanov SV. Cytotoxicity of Tripsin and Dorzolol Solo drugs to primary culture of human corneal endothelial cells. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020;83(7):27-31. (In Russ.). <https://doi.org/10.30906/0869-2092-2020-83-7-27-31>
- Iliff BW, Riazuddin SA, Gottsch JD. The genetics of Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol.* 2012;7(4):363-375. <https://doi.org/10.1586/eop.12.39>
- Lee JG, Ko MK, Kay EP. Endothelial mesenchymal transformation mediated by IL-1 β -induced FGF-2 in corneal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2012;95(1):35-39. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2011.08.003>
- Yuen HK, Rassier CE, Jandeleza MS, et al. A morphologic study of Fuchs dystrophy and bullous keratopathy. *Cornea.* 2005;24(3):319-327. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000148288.53323.b2>
- Eghrari AO, Gottsch JD. Fuchs' corneal dystrophy. *Expert Rev Ophthalmol.* 2010;5(2):147-159. <https://doi.org/10.1586/eop.10.8>
- Melles GR, Ong TS, Ververs B, van der Wees J. Descemet membrane endothelial keratoplasty (DMEK). *Cornea.* 2006;25(8):987-990. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000248385.16896.34>
- Gorovoy MS. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty. *Cornea.* 2006;25(8):886-889. <https://doi.org/10.1097/01.icc.0000214224.90743.01>
- Малюгин Б.Э., Шилова Н.Ф., Анисимова Н.С., Антонова О.П. Трансплантация эндотелия и десцеметовой мембраны. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(1):98-103. Malugin BE, Shilova NF, Anisimova NS, Antonova OP. Transplantation of endothelium and Descemet's membrane. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2019;135(1):98-103. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501198>
- Marques RE, Guerra PS, Sousa DC, et al. Sulfur Hexafluoride 20% Versus Air 100% for Anterior Chamber Tamponade in DMEK: A Meta-Analysis. *Cornea.* 2018;37(6):691-697. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001581>
- Brockmann T, Brockmann C, Maier AK, et al. Clinicopathology of graft detachment after Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Acta Ophthalmol.* 2014;92(7):556-561. <https://doi.org/10.1111/aos.12419>
- Zhang Q, Randleman JB, Stulting RD, et al. Clinicopathologic findings in failed descemet stripping automated endothelial keratoplasty. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(8):973-980. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2010.140>
- Gordon SR. Fibronectin antibody labels corneal stromal collagen fibrils in situ along their length and circumference and demonstrates distinct staining along the cell and stromal interfaces of Descemet's membrane. *Curr Eye Res.* 2014;39(3):312-316. <https://doi.org/10.3109/02713683.2013.841260>
- Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Laaser K, Cursiefen C, Kruse FE. Characterization of the cleavage plane in Descemet's membrane endothelial keratoplasty. *Ophthalmology.* 2011;118(10):1950-1957. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.03.025>
- de Oliveira RC, Wilson SE. Descemet's membrane development, structure, function and regeneration. *Exp Eye Res.* 2020;197:108090. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2020.108090>

23. Johnson DH, Bourne WM, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. I. Changes with age in normal corneas. *Arch Ophthalmol*. 1982; 100(12):1942-1947. <https://doi.org/10.1001/archophth.1982.01030040922011>
24. Murphy C, Alvarado J, Juster R. Prenatal and postnatal growth of the human Descemet's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1984;25(12):1402-1415.
25. Kayes J, Holmberg A: The fine structure of the cornea in Fuchs' endothelial dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1964;3:47-67.
26. Bourne WM, Johnson DH, Campbell RJ. The ultrastructure of Descemet's membrane. III. Fuchs' dystrophy. *Arch Ophthalmol*. 1982;100(12):1952-1955. <https://doi.org/10.1001/archophth.1982.01030040932013>

Поступила 28.12.2020

Received 28.12.2020

Принята к печати 02.06.2021

Accepted 02.06.2021

Неспецифическая воспалительная реакция после имплантации пальпебрального имплантата

© Я.О. ГРУША^{1,2}, Е.И. ФЕТЦЕР^{1,2}, А.А. ФЕДОРОВ¹, Д.С. ИСМАИЛОВА¹

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. Выявить возможную причину развития воспалительной реакции на отечественный пальпебральный имплантат из золота в отдаленные сроки после операции, определить клинические и морфологические изменения в тканях верхнего века в случае развития воспалительной реакции, обусловленной нахождением в них пальпебрального имплантата из золота.

Материал и методы. Проанализированы результаты 150 операций с постановкой пальпебрального имплантата. Из них в 12 случаях выявлена неспецифическая воспалительная реакция в срок от 2 до 4 нед после операции; в семи случаях это привело к вынужденной экплантации, в пяти — местное длительное применение мази с глюкокортикоидом позволило купировать процесс. Проведен химический микроанализ пальпебрального имплантата и фрагментов удаленной капсулы при помощи сканирующей электронной микроскопии, а также иммуногистохимическое (ИГХ), макро- и микроскопическое исследования фрагментов соединительнотканной капсулы после удаления пальпебрального имплантата.

Результаты. Полученные данные подтверждают химическую чистоту имплантата, отсутствие аномального накопления металлов в тканях века. ИГХ-, макро- и микроскопическое исследования представленных фрагментов соединительнотканной капсулы выявили признаки, характерные для воспалительной реакции на инородное тело.

Заключение. Необходимо дальнейшее проведение исследований для установления факторов и предикторов развития воспалительных реакций на инородное тело и, в частности, на золото.

Ключевые слова: золото, пальпебральный имплантат, лагофтальм, лицевой паралич, неинфекционное воспаление, гиперчувствительность IV типа, иммуногистохимия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

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

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

Федоров А.А. — e-mail: fean-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6022-161X>

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

Автор, ответственный за переписку: Груша Я.О. — e-mail: grusha-y@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Груша Я.О., Фетцер Е.И., Федоров А.А., Исмаилова Д.С. Неспецифическая воспалительная реакция после имплантации пальпебрального имплантата. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):38–43. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801138>

Nonspecific inflammatory reaction after implantation of palpebral implants

© Y.O. GRUSHA^{1,2}, E.I. FETTSE^{1,2}, A.A. FEDOROV¹, D.S. ISMAILOVA¹

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

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

ABSTRACT

Purpose — to identify the possible cause of an inflammatory reaction to a Russian-manufactured palpebral implant made of gold in the long term after surgery, and to determine the clinical and morphological changes in the tissues of the upper eyelid when the presence of the implant caused the inflammatory reaction.

Material and methods. The results of 150 operations with placement of a palpebral implant were analyzed. In 12 cases, a nonspecific inflammatory reaction was revealed within 2 to 4 weeks after the operation, in 7 cases it necessitated explantation, in 5 cases the local long-term use of an ointment with a corticosteroid made it possible to avoid extrusion and explantation. Chemical microanalysis of the palpebral implant and fragments of the removed capsule was performed using scanning electron microscopy (SEM), as well as immunohistochemical (IHC), macro- and microscopic examination of the fragments of connective tissue capsule was carried out after removal of the palpebral implant.

Results. The obtained data confirm the chemical purity of the implant, the absence of abnormal accumulation of metals in the tissues of the eyelid. IHC, macro- and microscopic examination of the presented fragments of the connective tissue capsule revealed signs characteristic of an inflammatory reaction to a foreign body.

Conclusion. Further research is needed to establish the factors and predictors for the development of inflammatory reactions to a foreign body and, in particular, to gold.

Keywords: gold, eyelid implant, lagophthalmos, facial paralysis, noninfectious inflammatory, type IV hypersensitivity, platinum.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Grusha Y.O. — e-mail: grusha-y@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6461-8243>
Fetser E.I. — e-mail: elenafetser@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3729-7480>
Fedorov A.A. — e-mail: fean-doc@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-6022-161X>
Ismailova D.S. — e-mail: d_ismailova@bk.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3460-9191>
Corresponding author: Grusha Y.O. e-mail: grusha-y@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Grusha YO, Fetser EI, Fedorov AA, Ismailova DS. Nonspecific inflammatory reaction after implantation of palpebral implants. *Russian Annals of Ophthalmology* = *Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):38–43. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801138>

Современным стандартом коррекции паралитического лагофтальма и нормализации произвольных мигательных движений принято считать постановку в верхнее веко пальпебральных имплантатов из золота, платины или сплава платины. Данная методика нашла широкое распространение и успешно применяется за рубежом с 1950-х годов, являясь по настоящее время одним из наиболее эффективных способов устранения или существенного уменьшения паралитического лагофтальма [1–8]. Утяжеление верхнего века приводит к увеличению его подвижности и уменьшению лагофтальма во время мигания и произвольного смыкания век, а также способствует восстановлению прекорнеальной слезной пленки и увлажнению глазной поверхности [1–10].

Операции с использованием пальпебрального имплантата благодаря возможности подбора его массы отличаются относительной простотой, малой травматичностью, прогнозируемым результатом [1, 3, 5–7, 10–12].

Продолжительный период использования различных типов и модификаций пальпебральных имплантатов в мировой практике позволил выявить ряд осложнений данной методики.

Анализ доступной литературы позволяет сделать вывод, что частота осложнений непосредственно зависит от давности нахождения имплантата в тканях, его локализации и модели [10]. Из осложнений наиболее часто упоминаются миграция, прорезывание, птоз и контурирование имплантата; имеются сообщения о развитии роговичного астигматизма, обусловленного давлением имплантата на верхнюю часть роговицы, а также о реакции гиперчувствительности IV типа на золото [5–7, 13–24].

В настоящее время в отечественной практике уже более 10 лет применяется пальпебральный имплантат (патент RU 2395258C1), который изготовлен из золота 999,9 пробы и состоит из подвижно соединенных между собой звеньев [11, 12].

Цель исследования — выявить возможную причину развития воспалительной реакции на отечественный пальпебральный имплантат из золота в отдаленные сроки после операции, определить клинические и морфологические изменения в тканях

верхнего века в случае развития воспалительной реакции, обусловленной нахождением в них пальпебрального имплантата из золота.

Материал и методы

Нами проанализированы результаты выполненных в течение 10 лет 150 операций с постановкой пальпебрального имплантата у пациентов с хроническим лицевым параличом. Масса имплантата варьировала от 0,8 до 1,6 г. Методика подтвердила свою высокую эффективность (положительный эффект при операциях этого типа достигается у 97% пациентов) [11, 12]. У всех пациентов после имплантации удалось уменьшить или полностью устранить лагофтальм, увеличить подвижность верхнего века во время мигательных движений, а также устранить полностью или существенно уменьшить выраженность экспозиционной кератопатии [11, 12].

Из осложнений были отмечены прорезывание имплантата в разные сроки послеоперационного наблюдения, его контурирование, миграция и возникновение птоза верхнего века, обусловленного в большинстве случаев формированием объемной капсулы вокруг имплантата. Прорезывание имплантата непосредственно зависело от длительности его нахождения в тканях века и степени выраженности атрофических процессов, обусловленных денервацией круговой мышцы глаза.

Интересными представляются случаи развития неспецифической воспалительной реакции в веке в области нахождения имплантата. В нашей практике данное осложнение было отмечено у 12 пациентов. Клиническая картина и сроки возникновения симптомов во всех случаях были сходны между собой и совпадали с описанными в литературе наблюдениями.

При осмотре во всех случаях наблюдались гиперемия, частичный птоз и отек верхнего века, который возникал в срок от 2 до 4 нед после операции и сохранялся до 10 мес после имплантации. Общесоматическое состояние пациентов при этом не страдало, системной противовоспалительной, антибактериальной и иммуносупрессивной терапии они не получали. У пяти пациентов местное применение мази с глюкокортикоидом (от 3 до 10 мес) дало положи-

тельный эффект, позволило устранить воспалительный процесс и избежать эксплантации. Однако в результате длительно протекающего воспаления у этих пациентов сформировалась выраженная объемная капсула вокруг имплантата, что в свою очередь привело к частичному птозу верхнего века. У семи пациентов местное применение мази с глюкокортикоидом давало временный положительный эффект, а ее отмена приводила к обострению воспаления. Наличие не поддающегося терапии выраженного персистирующего плотного воспалительного отека тканей послужило показанием для ревизии и удаления имплантата.

Приводим клинический пример и данные исследования пациентки с хроническим лицевым параличом и развившимся неинфекционным воспалительным процессом верхнего века после постановки пальпебрального имплантата.

Клинический пример

Пациентка 3. 40 лет обратилась на прием в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» 06.2017 г. с жалобами на снижение остроты зрения левым глазом в течение 2 нед. В анамнезе: в 2012 г. черепно-мозговая травма с последующей трепанацией черепа, в результате чего развился лицевой паралич и паралитический лагофтальм. Покраснение и боль в левом глазу пациентка отмечала в течение последних 3 мес, в связи с чем получала лечение корнеопротекторами, антибиотиками, мидриатиками и антисептиками.

При осмотре острота зрения левым глазом соответствовала движению руки у лица. Величина паралитического лагофтальма составляла 3,0 мм, верхнее и нижнее веки были отечны, симптом Белла ослаблен, определялись незначительное количество слизисто-гнойного отделяемого в конъюнктивальной полости, слезостаз. Положение нижнего века было на 0,5 мм ниже лимба и положения нижнего века правого глаза. При биомикроскопии отмечены смешанная инъекция глазного яблока, выраженный отек роговицы, гнойная язва в нижней трети глубиной до трети толщины стромы, гипопион 3,0 мм, передняя камера средней глубины. Зрачок ригидный, неправильной формы. Рисунок радужки ступенчат. Задние синехии на 10 и 14 часах. Помутнения кортикальных слоев хрусталика. При промывании слезоотводящие пути проходимы. Пациентке в срочном порядке была выполнена шовная тарзорафия и назначено соответствующее медикаментозное лечение.

В дальнейшем в течение 10 дней в связи с неэффективностью консервативной терапии и формированием абсцесса роговицы были выполнены лечебная сквозная кератопластика, базальная иридэктомия с последующей частичной латеральной перманентной тарзорафией. В послеоперационном периоде наблюдались образование экссудата в задней камере

и формирование эрозии на сквозном трансплантате, что привело к необходимости выполнения эпикератопластики и частичной перманентной медиальной тарзорафии в дополнение к существующей латеральной. В результате проведенного лечения была нивелирована угроза потери глаза как органа.

Через 3 мес после операции высота глазной щели составляла 3,0 мм, лагофтальм — 2,0 мм. Через 8 мес остаточный лагофтальм составлял 3,0 мм, несмотря на наличие медиальной и латеральной тарзорафии. С учетом имеющихся данных было принято решение о необходимости постановки пальпебрального имплантата массой 1,4 г с целью устранения остаточного лагофтальма перед снятием биопокровителя роговицы. Операция и послеоперационный период протекали без осложнений. Лагофтальм отсутствовал. Швы сняты в срок. Однако через 2 нед после операции постановки пальпебрального имплантата пациентка отметила возникновение отека верхнего века, его покраснение. Симптомы постепенно усиливались.

При обращении отмечались выраженный отек верхнего века, его гиперемия, флюктуация отсутствовала. Признаков прорезывания, дислокации и патологической подвижности имплантата установлено не было (рис. 1).

При проведении ультразвукового исследования выявлено правильное положение имплантата в верхнем веке, отсутствие деформации между сочленениями звеньев. Установлено увеличение толщины тканей века перед имплантатом и позади него. Патологических гипо- и гиперэхогенных включений в тканях не определялось. Структуры, соответствующие эхографическим признакам капсулы, вокруг имплантата не визуализировались.

Пациентке были назначены глюкокортикоиды местно на веко в виде мази на 14 дней. На фоне про-

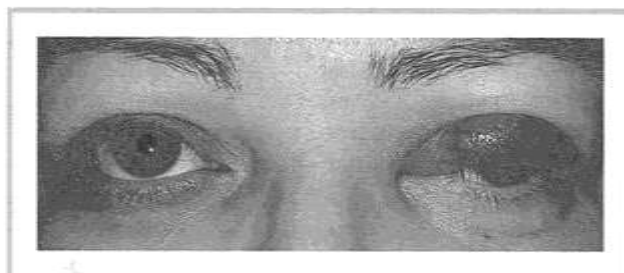


Рис. 1. Фотография пациентки 3. через 3 нед после операции коррекции паралитического лагофтальма с помощью пальпебрального имплантата.

Хронический лицевой паралич слева. Выраженный отек и гиперемия верхнего века. Птоз верхнего века. При пальпации флюктуации нет. Состояние после лечебной сквозной кератопластики, медиальной и латеральной тарзорафии.

Fig. 1. Photo of patient Z., 3 weeks after correction of paralytic lagophthalmos using a palpebral implant.

Chronic facial palsy on the left side. Severe edema and hyperemia of the upper eyelid. Ptosis of the upper eyelid. There is no fluctuation on palpation. Condition after therapeutic penetrating keratoplasty, medial and lateral tarsorrhaphy.



Рис. 2. Фотография пациентки З. через 2 нед после удаления пальпебрального имплантата.

Хронический лицевой паралич слева. Глазная щель сужена за счет медиальной и латеральной тарзорафии. Единичные подкожные геморрагии. Отек и гиперемия верхнего века существенно уменьшились. Сохраняется частичный птоз верхнего века.

Fig. 2. Photo of patient Z., 2 weeks after removal of the palpebral implant.

Chronic facial palsy on the left side. The palpebral fissure is narrowed due to medial and lateral tarsorrhaphy. Isolated subcutaneous hemorrhages. Edema and hyperemia of the upper eyelid were significantly reduced. Partial ptosis of the upper eyelid persists.

веденного лечения гиперемия и отек существенно уменьшились. Однако при прекращении терапии все симптомы с той же интенсивностью вернулись в течение недели.

В связи с прогрессирующими воспалительными изменениями было принято решение провести ревизию ложа пальпебрального имплантата и его удаление.

Интраоперационно выявлены существенное утолщение и полнокровие тканей верхнего века, тонкая капсула вокруг имплантата, соединительнотканые перемычки между звеньями и по ходу каналов для шовной фиксации практически отсутствовали, остатков шовного материала не найдено. Патологического содержимого в ложе при вскрытии капсулы обнаружено не было. Несмотря на вышеперечисленные изменения, имплантат занимал правильное положение, соответствующее первоначальному интраоперационному. Имплантат был удален.

После удаления имплантата на фоне стандартной послеоперационной терапии признаки воспаления тканей верхнего века существенно уменьшились в течение 2 нед (рис. 2). Полностью состояние верхнего века нормализовалось в течение 1 мес после операции.

Результаты

Интраоперационно проводилось иссечение участков капсулы для проведения морфологического, иммуногистохимического (ИГХ) исследования и химического микроанализа при помощи сканирующей электронной микроскопии с целью выявления возможного накопления металла в тканях, что могло послужить причиной развития воспалительной реакции.

По данным энергодисперсионной спектроскопии, при выполнении сканирующей электронной

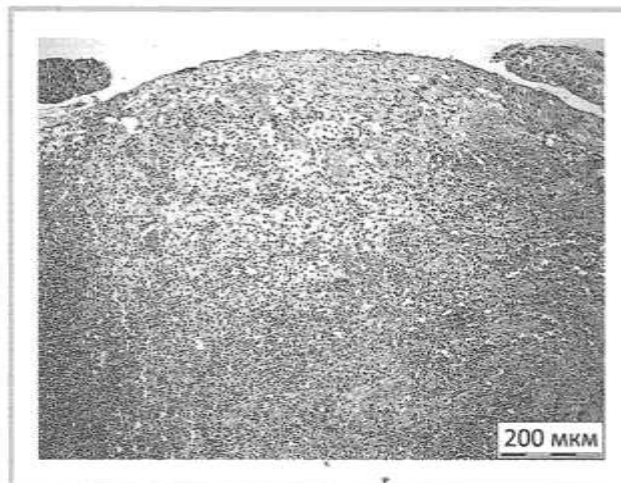


Рис. 3. Микрофотография фрагментов соединительно-тканной капсулы пациентки З.

Картина гранулематозного воспаления. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 3. Microphotograph of connective tissue capsule fragments, patient Z.

Granulomatous inflammation. Paraffin section. Stained with hematoxylin and eosin.

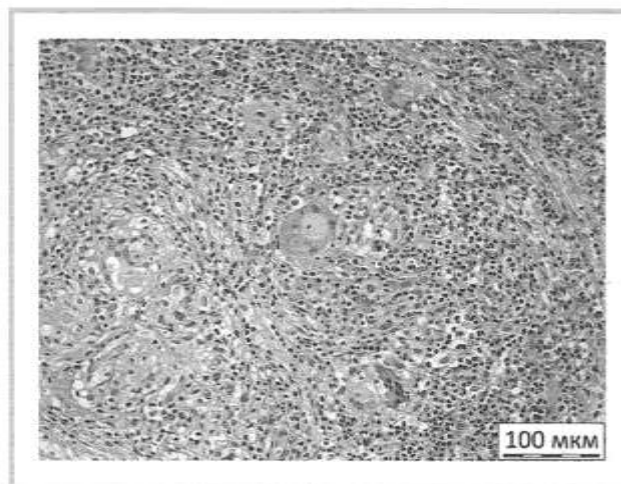


Рис. 4. Микрофотография фрагментов соединительно-тканной капсулы пациентки З.

При большем увеличении видны гигантские многоядерные клетки инородных тел. Парафиновый срез. Окраска гематоксилином и эозином.

Fig. 4. Microphotograph of connective tissue capsule fragments, patient Z.

Giant multinucleated cells of foreign bodies are visible at higher magnification. Paraffin section. Stained with hematoxylin and eosin.

микроскопии химическая чистота имплантата соответствовала заявленной 999-й пробе, значимые примеси отсутствовали, аномального накопления металлов в тканях также отмечено не было. Все данные соответствовали среднему химическому составу рубцовой ткани в норме.

В результате макро- и микроскопического исследования представленных фрагментов соединительнотканной капсулы выявлены диффузное хроническое воспаление с явлениями склероза, очаги периваскулярных воспалительных инфильтратов, дилатация и застойное полнокровие сосудов. В препа-

ратах были обнаружены гигантские клетки инородных тел (рис. 3, 4).

При ИГХ-исследовании обнаружено распределение CD3+ клеток преимущественно в периферической части инфильтратов и CD20+ клеток преимущественно в центральных областях инфильтратов, что соответствует распределению Т- и В-клеток в лимфоидных фолликулах. Также были обнаружены многочисленные CD138+ клетки, располагавшиеся по большей части в зонах, свободных от CD3+ и CD20+ позитивных клеток. Выявлены очаговые скопления макрофагов-гистиоцитов CD68+ с позитивным окрашиванием цитоплазмы гигантских многоядерных клеток и диффузно распределенные позитивные клетки в инфильтрате.

Полученные данные гистологического и ИГХ-исследования свидетельствуют в пользу хронического продуктивного воспаления с наличием гранулем, в центре которых обнаруживаются мелкие округлые фрагменты инородных тел, окруженные гигантскими многоядерными клетками.

Обсуждение

Установление истинной причины появления данной неспецифической воспалительной реакции представляет определенный интерес с точки зрения предотвращения развития осложнений после имплантации.

Возникновение выраженного неинфекционного воспаления подобного типа после постановки имплантата в большинстве случаев приводит к вынужденной эксплантации.

Некоторые авторы расценивают этот тип воспалительной реакции именно как гиперчувствительность IV типа к золоту и называют его основной причиной экструзии имплантата, хотя с химической точки зрения золото является биологически инертным металлом [13–15, 17, 19, 21–25].

По имеющимся в источниках сообщениям, частота развития подобного неинфекционного воспаления, приводящего к последующему удалению монолитного имплантата из золота, доходит до 29% от общего числа осложнений при имплантации, что превышает наши собственные данные [13]. В качестве единственного способа устранения этого воспаления хирурги рекомендуют прибегать к удалению имплантата из тканей после предварительной местной терапии глюкокортикоидами [13–15, 17, 19, 21–26].

Учитывая, что при развитии неспецифической воспалительной реакции при нахождении пальпебрального имплантата в тканях каких-либо предшествующих кожных реакций на золото пациентами в нашей практике замечено не было, теряется актуальность проведения самого кожного теста; это под-

тверждается зарубежными хирургами, столкнувшимися с данным осложнением [15, 19].

При менее выраженной персистирующей воспалительной реакции после ее купирования на фоне длительного применения глюкокортикоидов наблюдается образование вокруг имплантата объемной капсулы, что в свою очередь сопровождается птозом и существенным изменением контура века, приводя к функциональной и косметической неудовлетворенности пациентов.

Сроки возникновения патологической неинфекционной воспалительной реакции, клинические и интраоперационные данные, а также результаты морфологических, ИГХ-исследований и энергодисперсионной спектроскопии, подтверждающие химическую чистоту имплантата, отсутствие патологических включений элементов и материалов, позволяют отвергнуть экзогенные причины и дают возможность сделать вывод, что данное осложнение обусловлено хронической воспалительной реакцией по типу гранулематозной и может быть индивидуальной реакцией организма пациента на персистирующее наличие инородного тела в тканях.

Косвенным подтверждением наличия хронической воспалительной реакции на инородное тело служит и тот факт, что большинство пациентов, у которых наблюдалось это осложнение, в анамнезе отмечали быстрое прорезывание и отторжение шовного материала после проведения других операций.

В то же время в пользу развития именно реакции гиперчувствительности на золото как материал имплантата говорит тот факт, что в доступных источниках не встречается информации о развитии подобных реакций на пальпебральные имплантаты, выполненные из платины. Напротив, при развитии хронической воспалительной реакции при нахождении пальпебрального имплантата из золота в тканях рекомендуют его замену на пальпебральный имплантат из платины [24].

Заключение

Полученные данные свидетельствуют о необходимости дальнейшего проведения исследований в направлении установления факторов и предикторов развития неспецифических воспалительных реакций неинфекционного генеза на инородное тело, в частности на золото.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Я.Г., Е.Ф.

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

Написание текста: Е.Ф.

Редактирование: Я.Г.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Abell K, Baker R, Cowen D, Porter J. Efficacy of gold weight implants in facial nerve palsy: quantitative alterations in blinking. *Vision Res.* 1998;38(19):3019-3023. [https://doi.org/10.1016/s0042-6989\(98\)00108-4](https://doi.org/10.1016/s0042-6989(98)00108-4)
2. Illig K. A new method of lagophthalmos surgery. *Klin Monbl Augenheilkd Augenarztl Fortbild.* 1958;132(3):410-411.
3. Berghaus A, Neumann K, Schrom T. The platinum chain: a new upper-lid implant for facial palsy. *Arch Facial Plast Surg.* 2003;5(2):166-170.
4. Jobe R. Technique for lid loading in the management of lagophthalmos of facial nerve palsy. *Plast Reconstr Surg.* 1974;53(1):29-32. <https://doi.org/10.1097/00006534-197401000-00004>
5. Neuman A, Weinberg A, Sela M, et al. The correction of seventh nerve palsy lagophthalmos with gold lid load (16 years experience). *Ann Plast Surg.* 1989;22(2):142-145. <https://doi.org/10.1097/0000637-198902000-00009>
6. Silver A, Lindsay R, Cheney M, Hadlock T. Thin-profile platinum eyelid weighting: a superior option on the paralyzed eye. *Plast Reconstr Surg.* 2009;123(6):1697-1703. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181a65a56>
7. Söhmez A, Öztürk N, Durmuş N, Bayramicli M, Numanoglu A. Patients' perspectives on the ocular symptoms of facial paralysis after gold weight implantation. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61(9):1065-1068. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.06.019>
8. Tower R, Dailey R. Gold Weight Implantation: A Better Way? *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 2004;20(3):202-206. <https://doi.org/10.1097/01.iop.0000123500.19475.b0>
9. Pult H, Riede-Pult B, Murphy P. A new perspective on spontaneous blinks. *Ophthalmology.* 2013;120(5):1086-1091. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.11.010>
10. Rofagha S, Seiff S. Long-Term Results for the Use of Gold Eyelid Load Weights in the Management of Facial Paralysis. *Plast Reconstr Surg.* 2010;115(1):142-149. <https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181c2a4f2>
11. Груша Я.О., Федоров А.А., Искусных Н.С., Богачева Н.В., Кобзова М.В., Новиков И.А., Фетцер Е.И., Щеголева Т.А. Коррекция паралитического лагофталма при хроническом лицевом параличе золотым имплантатом (отдаленные результаты). *Вестник офтальмологии.* 2016;132(2):26-32. Grusha YO, Fedorov AA, Iskusnikh NS, Bogacheva NV, Fettser EI, Schegoleva TA. Gold weight implants for lagophthalmos correction in chronic facial nerve paralysis (late results). *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2016;132(2):26-32. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132226-32>
12. Груша Я.О., Федоров А.А., Фетцер Е.И. Паралитический лагофталм. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019. Grusha YaO, Fedorov AA, Fettser EI. *Paraliticheskij lagofthalm [Paralytic lagophthalmos]*. M.: GEOTAR-Media; 2019 (In Russ.).
13. Bladen JC, Norris JH, Malhotra R. Indications and outcomes for revision of gold weight implants in upper eyelid loading. *Br J Ophthalmol.* 2012;96:485-489. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2011-300732>
14. Bair R, Harris G, Lyon D, Komorowski R. Noninfectious inflammatory response to gold weight eyelid implants. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1995;11(3):209-214. <https://doi.org/10.1097/00002341-199509000-00008>
15. Doyle E, Mavrikakis I, Lee E, Emerson R, Rainey A, Brittain G. Type IV hypersensitivity reactions to upper lid gold weight implants — is patch testing necessary? *Orbit.* 2005;24(3):205-210. <https://doi.org/10.1080/01676830590930706>
16. Harrisberg B, Singh R, Croxson G, Taylor R, McCluskey P. Long-term outcome of gold eyelid weights in patients with facial nerve palsy. *Otol Neurotol.* 2001;22(3):397-400. <https://doi.org/10.1097/00129492-200105000-00022>
17. Iordanous Y, Evans B. Noninfectious inflammatory reaction to a gold weight eyelid implant: A case report and literature review. *Can J Plast Surg.* 2012;20(3):199-200. <https://doi.org/10.1177/229255031202000309>
18. Pickford M, Scamp T, Harrison D. Morbidity after gold weight insertion into the upper eyelid in facial palsy. *Br J Plast Surg.* 1992;45(6):460-464. [https://doi.org/10.1016/0007-1226\(92\)90210-o](https://doi.org/10.1016/0007-1226(92)90210-o)
19. Ritz M, Southwick G, Greensmith A, Gory I. Gold sensitivity after gold weight eyelid insertion for facial palsy. *Aesthetic Plast Surg.* 2006;30(6):733. <https://doi.org/10.1007/s00266-006-0095-7>
20. Schrom T, Wernecke K, Thelen A, Knipping S. Results after lidloading with rigid gold weights — a meta-analysis. *Laryngorhinootologie.* 2007;86(2):117-123. <https://doi.org/10.1055/s-2006-944748>
21. Tous-Romero F, Andrés-Lencina J, Calleja-Algarra A, Ortiz-de Frutos FJ. Allergic contact dermatitis to gold weight upper-eyelid implant. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2019;33(5):203-205. <https://doi.org/10.1111/jdv.15470>
22. Lario AR, Medina-Montalvo S, Alba Gómez-Zubiaur A, Montes-Mollón MA, Álvarez-Castro Y, Piteiro-Bermejo AB, Trasobares-Marugán L. Late cutaneous B-cell pseudolymphoma after an upper-eyelid gold weight implant. *Contact Dermatitis.* 2019;80(4):256-258. <https://doi.org/10.1111/cod.13193>
23. Kilduff CLS, Casswell EJ, Imonikhe R, Marjanovic B. Type IV Hypersensitivity to Gold Weight Upper-Eyelid Implant: Case Report and Review of the Literature. *Ocul Immunol Inflamm.* 2018;26(6):910-914. <https://doi.org/10.1080/09273948.2017.1311922>
24. Siah WF, Nagendran S, Tan P, Ahmad SM, Litwin AS, Malhotra R. Late outcomes of gold weights and platinum chains for upper eyelid loading. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(2):164-168. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-310089>
25. Björkner B, Bruze M, Möller H, Salemark L. Allergic contact dermatitis as a complication of lid loading with gold implants. *Dermatitis.* 2008;19(3):148-153. <https://doi.org/10.2310/6620.2008.07015>
26. Bair R, Harris G, Lyon D, Komorowski R. Noninfectious inflammatory response to gold weight eyelid implants. *Ophthalm Plast Reconstr Surg.* 1995;11(3):209-214. <https://doi.org/10.1001/archfaci.5.2.166>

Поступила 19.04.2021
 Received 19.04.2021
 Принята к печати 12.06.2021
 Accepted 12.06.2021

Сравнительное исследование ретиальной микроциркуляции при заболевании первичного закрытого угла и начальной первичной открытоугольной глаукоме

© Н.И. КУРЫШЕВА^{1, 2}, Г.А. ШАРОВА³

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

²Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, Россия;

³ООО «Глазная клиника доктора Беликовой», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнить микроциркуляторные изменения у пациентов с начальными стадиями заболевания первичного закрытого угла (ЗПЗУ) и первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ).

Материал и методы. В ретроспективном исследовании проанализированы данные 60 глаз с ЗПЗУ, 30 — с ПОУГ и 30 — без офтальмопатологии. У всех пациентов определена плотность капиллярной сети (VD) в области диска зрительного нерва (ДЗН) и перипапиллярной сетчатки (wiVD Disc), а также во внутренних слоях фовеа и парафовеа (wiVD Macula) и их различных секторах путем оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА). Оценивалась корреляция VD с аксиальной длиной (AL), глубиной передней камеры (ACD), толщиной хрусталика (TL) и роговично-компенсированным внутриглазным давлением (ВГДрк).

Результаты. Показатель wiVD Disc при ЗПЗУ ($42,47 \pm 4,23\%$) был ниже, чем при ПОУГ ($47,46 \pm 2,10\%$; $p < 0,001$), но значимого отличия для wiVD Macula не получено: $41,71 \pm 4,55$ и $39,29 \pm 2,46\%$ соответственно ($p = 0,47$). При обоих заболеваниях все параметры ОКТА были ниже, чем в норме: $p = 0,000$ как для wiVD Disc, так и для wiVD Macula. WiVD Disc коррелировала с ACD как при ЗПЗУ ($r = 0,724$; $p = 0,012$), так и при ПОУГ ($r = 0,685$; $p = 0,012$), но с ВГДрк корреляция выявлена только при ЗПЗУ ($r = -0,670$; $p = 0,033$). Наибольшее количество обратных корреляций обнаружено между TL и VD как для wiVD Disc ($r = -0,714$; $p = 0,006$), так и по данным макулярных сканов (в пара- и перифовеа).

Заключение. Параметры ОКТА достоверно отличаются от нормы уже в начальную стадию при обоих заболеваниях. При ЗПЗУ выявлено достоверное по сравнению с ПОУГ снижение микроциркуляции в перипапиллярной сетчатке, что имело обратную корреляцию с ВГДрк, а также отмечена обратная корреляция параметров ОКТА в ДЗН и макуле с толщиной хрусталика.

Ключевые слова: первичный закрытый угол, первичная закрытоугольная глаукома, первичная открытоугольная глаукома, оптическая когерентная томография с функцией ангиографии, толщина хрусталика, внутриглазное давление.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Курышева Н.И. — e-mail: e-natalia@list.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9265-6671>

Шарова Г.А. — e-mail: galina.shar@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-7163-4858>

Автор, ответственный за переписку: Шарова Г.А. — e-mail: galina.shar@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Курышева Н.И., Шарова Г.А. Сравнительное исследование ретиальной микроциркуляции при заболевании первичного закрытого угла и начальной первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):44–51.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202213801144>

Comparative study of retinal microcirculation in primary angle closure disease and early primary open-angle glaucoma

© N.I. KURYSHEVA^{1, 2}, G.A. SHAROVA³

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

²Consultative and Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of the Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russia;

³Eye Clinic of Doctor Belikova LLC, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose — to compare microcirculatory changes in patients with early stages of primary angle closure disease (PACD) and primary open-angle glaucoma (POAG).

Material and methods. The study retrospectively analyzed the clinical data of 60 eyes with PACD, 30 with initial POAG, and 30 eyes without any ophthalmic pathologies. Vessel density (VD) in the optic nerve head and peripapillary retina (wiVD Disc), as well as in the inner layers of fovea and parafovea (wiVD Macula) and their different sectors were determined in all patients by optical

coherence tomography angiography (OCTA). The correlation of VD with axial length (AL), anterior chamber depth (ACD), lens thickness (TL), and corneal-compensated intraocular pressure (IOPcc) was assessed.

Results. The wVD Disc in PACD ($42.47 \pm 4.23\%$) was lower than in POAG eyes ($47.46 \pm 2.10\%$), $p < 0.001$, but the difference for wVD Macula was not significant: $41.71 \pm 4.55\%$ and $39.29 \pm 2.46\%$, respectively ($p = 0.47$). In both PACD and POAG, all OCTA parameters were lower than in normal eyes: $p = 0.000$ for both wVD Disc and wVD Macula. WVD Disc correlated with ACD both in PACD ($r = 0.724$, $p = 0.012$) and in POAG ($r = 0.685$, $p = 0.012$), but a correlation with IOPcc was found only in PACD ($r = -0.670$, $p = 0.033$). The largest number of inverse correlations was found between TL and VD both for wVD Disc ($r = -0.714$, $p = 0.006$) and the parameters of macular area (in para- and perifovea).

Conclusion. OCTA parameters differ significantly from the norm even in the early stages of both PACD and POAG. In PACD, there was a significant decrease in microcirculation in the peripapillary retina compared to POAG, which had an inverse correlation with IOPcc; there was also an inverse correlation of OCTA parameters in the optic nerve head and macula with lens thickness.

Keywords: primary angle closure, primary angle closure glaucoma, primary open-angle glaucoma, optical coherence tomography angiography, lens thickness, intraocular pressure.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kurysheva N.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9265-6671>

Sharova G.A. — <https://orcid.org/0000-0002-7163-4858>

Corresponding author: Sharova G.A. — e-mail: galina.shar@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kurysheva NI, Sharova GA. Comparative study of retinal microcirculation in primary angle closure disease and early primary open-angle glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):44–51. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/oftalma202213801144>

Первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) часто приводит к слепоте [1], поэтому представляется актуальным выявление заболевания на этапе первичного закрытого угла (ПЗУ), еще без формирования глаукомной оптической нейропатии (ГОН), а тем более на начальной стадии. В соответствии с классификацией P.J. Foster и соавт. [2] ПЗУ диагностируют в случае наличия иридо trabecулярного контакта (ИТК), приводящего к образованию периферических передних гониосинехий и/или повышению внутриглазного давления (ВГД), но без ГОН. Если закрытие угла привело к глаукомному повреждению диска зрительного нерва (ДЗН), ставят диагноз ПЗУГ, при этом на момент осмотра могут отсутствовать гониосинехии и повышенное ВГД.

Традиционно выявление ГОН осуществляется методом стандартной автоматизированной периметрии (SAP). По мнению S. Zhang и соавт. [3], SAP сопряжена с большим количеством ложноположительных результатов, которые к тому же имеют высокую вариабельность, а на препериметрической и начальной стадиях заболевания более информативным является исследование структурных изменений методом спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ). Известно, что истончение слоя нервных волокон сетчатки (retinal nerve fiber layer, RNFL) обнаруживается в глазах с офтальмогипертензией [4] и с глаукомой до момента видимых морфологических изменений в ДЗН и дебюта дефектов в полях зрения [5]. С появлением спектральной оптической когерентной томографии с функцией ангиографии (ОКТА) возможности диагностического поиска расширились [6], что позволило выявлять заболевание на препериметрической стадии [7]. А. Yar-

mohammadi и соавт. [8] нашли достоверную разницу в показателях плотности перипапиллярной капиллярной сети (vessel density, VD) у пациентов с глаукомой, подозрением на глаукому и у здоровых лиц. Также известно, что в результате острого приступа ПЗУГ отмечается выраженное снижение перипапиллярной VD, коррелирующей с истончением RNFL [9] и ухудшением периметрических индексов [9, 10]. S. Moghimi и соавт. [11] выявили диффузное снижение плотности перипапиллярного плексуса через 6 нед после острого приступа ПЗУГ. Сообщается о диффузном характере потерь VD в перипапиллярном сплетении при хронической ПЗУГ и локальных дефектах при первичной открытоугольной глаукоме (ПОУГ) [12]. Возникают ли микроциркуляторные изменения при ПЗУ? Если да, то какие паттерны VD указывают на наличие данного заболевания и каким образом они соотносятся со структурными изменениями? Исследования в этом направлении продиктованы необходимостью превентивных мер в отношении развития ГОН.

Цель работы — сравнить микроциркуляторные изменения у пациентов с заболеванием первичного закрытого угла (ПЗУ), включая ПЗУГ, и у больных ПОУГ.

Материал и методы

Исследование выполнено в соответствии с этическими принципами, заложенными Хельсинкской декларацией и отраженными в правилах качественной клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и нормативных требованиях. Протокол исследования утвержден этическим комитетом ФГБУ ГНЦ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА России.

В исследование были включены 230 пациентов, которые обратились в Центр офтальмологии ФМБА России в период с 2020 по 2021 г. Из них в соответствии с принятыми критериями включения/исключения отобрано 120 пациентов, в том числе 60 глаз с ЗПЗУ (15 с ПЗУ и 45 с начальной стадией ПЗУГ), 30 с начальной ПОУГ и 30 без офтальмопатологии (контрольная группа). Формирование групп осуществлялось на основании наличия/отсутствия ГОН, выявленной с помощью SAP и СОКТ.

Критерии включения: пациенты с ПОУГ и ПЗУГ начальной стадии, ПЗУ, здоровые лица со сферическим эквивалентом $<6,0$ дптр, астигматизмом $<2,0$ дптр, отсутствие сопутствующей патологии органа зрения. Диагноз глаукомы устанавливался на основании наличия экскавации ДЗН, истончения нейроретинального ободка, локальных или диффузных дефектов слоя нервных волокон сетчатки (СНВС), наличия вертикальной асимметрии отношения $\text{cup/disc} >0,2$ между глазами (не сопряженным с разными размерами ДЗН). ПЗУГ констатировали в случае закрытого угла передней камеры глаза (если при гониоскопии задняя пигментированная часть трабекулярной сети не просматривалась по меньшей мере на 180° при взгляде пациента прямо) [2]. Диагноз ПЗУ устанавливался на основании иридоэпителиального контакта более 180° без признаков ГОН, но в сочетании с повышенным ВГД и/или наличием периферических передних гониосинехий. В случае сочетания открытого угла передней камеры $\geq 180^\circ$ с ГОН диагностировали ПОУГ.

Начальную стадию глаукомы устанавливали согласно классификации Hodapp—Parrish—Anderson по степени тяжести зрительной дисфункции, выявляемой с помощью протокола исследования поля зрения 24-2 SITA STANDARD: группы пациентов со средним отклонением (MD), превышающим -6 дБ; менее чем 25% точек ниже 5%; менее 10 точек на уровне 1% отклонения паттерна, при условии, что все точки в центральной зоне поля зрения в 5° имели чувствительность 15 дБ.

Критерии исключения: недостаточно прозрачные оптические среды глаза, отсутствие устойчивой фиксации, медикаментозный миоз, хирургические операции на органе зрения в анамнезе, включая лазерные, наличие хронических системных аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера и деменции. Всем пациентам, получавшим гипотензивное лечение, перед проведением ОКТА было рекомендовано за неделю до планируемого обследования отказаться от закапывания гипотензивных капель (эффект «вымывания»).

Тонометрия проводилась с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA; Reichert Inc., США). В период с 10.00 до 12.00 измерялось роговично-компенсированное внутриглазное давление (ВГДрк).

Определение наличия/отсутствия ГОН осуществлялось на основе данных SAP и СОКТ. Программное обеспечение SAP Humphrey II позволяет определить индекс поля зрения (VFI), периметрический индекс MD, а также анализ событий (event-analysis). Уровни вероятности считались статистически значимыми при значении $p < 0,05$ для наклона всей области 24-2.

Измерение RNFL и слоя ганглиозных клеток (ganglion cell complex, GCC) проводили, используя СОКТ (RTVue, Optovue Inc., США) трехкратно. Для аналитики использовались изображения с индексом уровня сигнала (SSI) выше 45 [13]. Сканирование GCC проводилось в области макулы размером 7×7 мм при центрировании скана на $0,75$ мм темпорально от фовеа. Под GCC понимается комбинация RNFL, слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя в указанной области сканирования.

С помощью автоматизированного программного обеспечения томографа Optovue получали карту толщины GCC диаметром 6 мм с центром в области $0,75$ мм темпорально от фовеальной области. Перипапиллярный RNFL измеряли с использованием протоколов ONH и 3D Disc. Сканы центрировались оператором по зоне выхода сосудов из ДЗН. Для построения карты перипапиллярной толщины RNFL использовали набор радиальных и концентрических сканов ДЗН (диаметром 1,3—4,9 мм). Также на карте слоя нервных волокон отображалась толщина сечения слоя нервных волокон по кругу диаметром 3,45 мм с центрированием в соответствии с выявленным центром ДЗН. Программное обеспечение RTVue (версия 6.12) использовалось для обеспечения следующих измерений, полученных на основе изображений СОКТ: средней толщины слоя GCC, объема глобальных потерь (GLV), фокальных потерь (FLV) и средней толщины RNFL.

Всем пациентам выполнялась ОКТА по методу, описанному ранее [14], использовался аппарат Avanti (Optovue Inc., США), программное обеспечение AngioVue OCTA software revision 2016.1.0.26.

Для построения карт толщины роговицы (CCT) использовался томограф Optovue. Исследование глубины передней камеры глаза (ACD) и аксиальной длины (AL) проводили на оптическом биометре ZEISS IOLMaster (Zeiss, Германия). Толщина хрусталика (TL) исследовалась на А/В-сканере UD-6000 Tomey (Япония).

Статистическая обработка. Количественные величины были представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Группы сравнивали с помощью рангового анализа вариаций по Краскелу—Уоллису с последующим парным сравнением групп тестом Манна—Уитни с применением поправки Бонферрони при оценке значения p . Расчет коэффициента корреляции выполняли по Спирмену и Пирсону. Статистическая обработка полученных результатов

проводилась с использованием стандартного пакета программ статистического анализа SPSS 16.0. Показатели со значением p -value $< 0,05$ считались статистически значимыми.

Результаты

Исследуемые группы статистически не различались по возрасту, полу, толщине роговицы, корнеальному гистерезису (табл. 1).

Пациенты группы ЗПЗУ в сравнении с лицами с ПОУГ и контрольной группой имели достоверные отличия в аксиальной длине, глубине передней камеры, толщине хрусталика и сферическом эквиваленте. В сравнении с группой контроля MD и PSD больных достоверно снижены ($MD = -0,03 \pm 0,83$ дБ; $PSD = 1,40 \pm 0,19$ дБ). Параметры RNFL, GCC, FLV, GLV при ПОУГ и ЗПЗУ существенно не отличались, но в сравнении с группой контроля RNFL ($p = 0,024$ при ПОУГ; $p = 0,001$ при ЗПЗУ) и GLV ($p < 0,000$ при ПОУГ; $p = 0,001$ при ЗПЗУ) значимо снижены. Также был увеличен объем фокальных потерь GCC при ЗПЗУ относительно здоровых лиц ($p = 0,008$).

В сравнении с группой контроля при ЗПЗУ и ПОУГ отмечалось снижение плотности капиллярной сети как в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки, так и в макуле, но в разной степени (табл. 2; см. рисунок).

При ЗПЗУ выявлено достоверное снижение микроциркуляции во всех сканах в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки относительно группы контроля (см. табл. 2). При ПОУГ в сравнении с группой контроля также отмечалось значимое снижение VD в области ДЗН, кроме VD Inside Disc ($p = 0,574$) и VD в нижнетемпоральном секторе ($p = 0,286$). Практически по всем параметрам ОКТА перипапиллярной

области, кроме верхнетемпорального и нижнетемпорального секторов, выявлена достоверная разница VD между ПОУГ и ЗПЗУ (см. табл. 2).

Плотность капиллярной сети в макуле (wiVD Macula) достоверно снижена как при ЗПЗУ ($41,71 \pm 4,55\%$; $p = 0,000$), так и при ПОУГ ($39,29 \pm 2,46\%$; $p = 0,000$) относительно группы контроля ($52,02 \pm 1,80\%$). Кроме того, снижение отмечалось во всех секторах в парафовеа (табл. 3). Но более выраженное снижение микроциркуляции во внутренних слоях макулы выявлено при ПОУГ: VD в назальном секторе парафовеа — $33,09 \pm 5,03\%$, при ЗПЗУ — $40,80 \pm 6,57\%$ ($p = 0,011$). Перифовеально отмечалось снижение микроциркуляции по сравнению с группой контроля в обеих группах, но статистически значимое отличие получено только для темпорального и верхнего секторов при обоих заболеваниях ($p = 0,000$), а также для нижнего сектора при ЗПЗУ ($p = 0,03$).

При ЗПЗУ отмечены корреляции VD в нижней гемисфере перипапиллярной сетчатки с аксиальной длиной ($r = -0,581$; $p = 0,029$) и глубиной передней камеры ($r = 0,679$; $p = 0,022$). Последняя также имела высокую корреляцию с wiVD Disc (табл. 3).

Наибольшее количество обратных корреляций обнаружено между толщиной хрусталика и показателями ОКТА как в ДЗН и перипапиллярной сетчатке, так и по данным макулярных сканов (в пара- и перифовеа). При ПОУГ также отмечена достоверная корреляция между глубиной передней камеры и плотностью капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке ($r = 0,685$; $p = 0,012$), но корреляция с ВГДрк получена только при ЗПЗУ и только для показателей микроциркуляции в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки (см. табл. 3). При ПОУГ выявлена высокая прямая корреляция между толщиной хрусталика и возрастом: $r = 0,757$; $p = 0,003$.

Таблица 1. Клиническая характеристика включенных в исследование пациентов

Table 1. Clinical characteristics of study patients

Параметр	Контроль (n=30)	p-value*	p-value**	ПОУГ (n=30)	ЗПЗУ (n=60)	p-value***
Возраст, годы	71,12±3,74	0,372	0,267	75,00±6,06	75,42±5,59	0,850
Пол (мужской/женский), %	35/65	0,619	0,790	25/75	32/68	0,532
Сферический эквивалент, дптр	0,15±0,911	0,403	0,047	-0,46±1,78	1,67±1,47	0,000
ВГДрк, мм рт.ст.	13,46±3,09	0,000	0,000	19,82±3,56	21,42±2,78	0,605
Корнеальный гистерезис, мм рт.ст.	9,41±1,15	0,756	0,760	9,39±1,22	9,42±2,28	0,975
Аксиальная длина, мм	23,46±0,82	0,878	0,006	23,38±0,53	22,51±0,7	0,017
Глубина передней камеры, мм	2,95±0,13	0,751	0,015	2,92±0,14	2,64±0,24	0,003
Толщина хрусталика, мм	4,62±10,3	0,633	0,024	4,71±11,7	4,84±13,0	0,013
Толщина роговицы в центре, мкм	548±32,37	0,638	0,236	545±29,37	533±37,80	0,401
Среднее отклонение, дБ	-0,03±0,83	0,047	0,009	-1,70±2,53	-1,07±2,36	0,814
Паттерн-стандартное отклонение, дБ	1,40±0,19	0,041	0,039	2,29±1,86	1,11±1,25	0,786
Слой нервных волокон (RNFL), мкм	98,9±7,62	0,024	0,001	87,5±7,73	85,53±15,50	0,886
Слой ганглиозных клеток сетчатки (GCC), мкм	97,92±10,58	0,065	0,273	88,44±6,46	92,84±12,44	0,456
Объем фокальных потерь FLV, %	0,49±0,74	0,122	0,008	1,40±1,52	1,61±1,04	0,485
Объем глобальных потерь GLV, %	2,31±2,92	0,000	0,001	9,64±2,96	6,78±4,67	0,186

Примечание. Приведены средние значения и стандартное отклонение. * — p -value между здоровыми глазами и ПОУГ; ** — p -value между здоровыми глазами и ЗПЗУ; *** — p -value между ПОУГ и ЗПЗУ. p -value $< 0,05$ указаны жирным шрифтом.

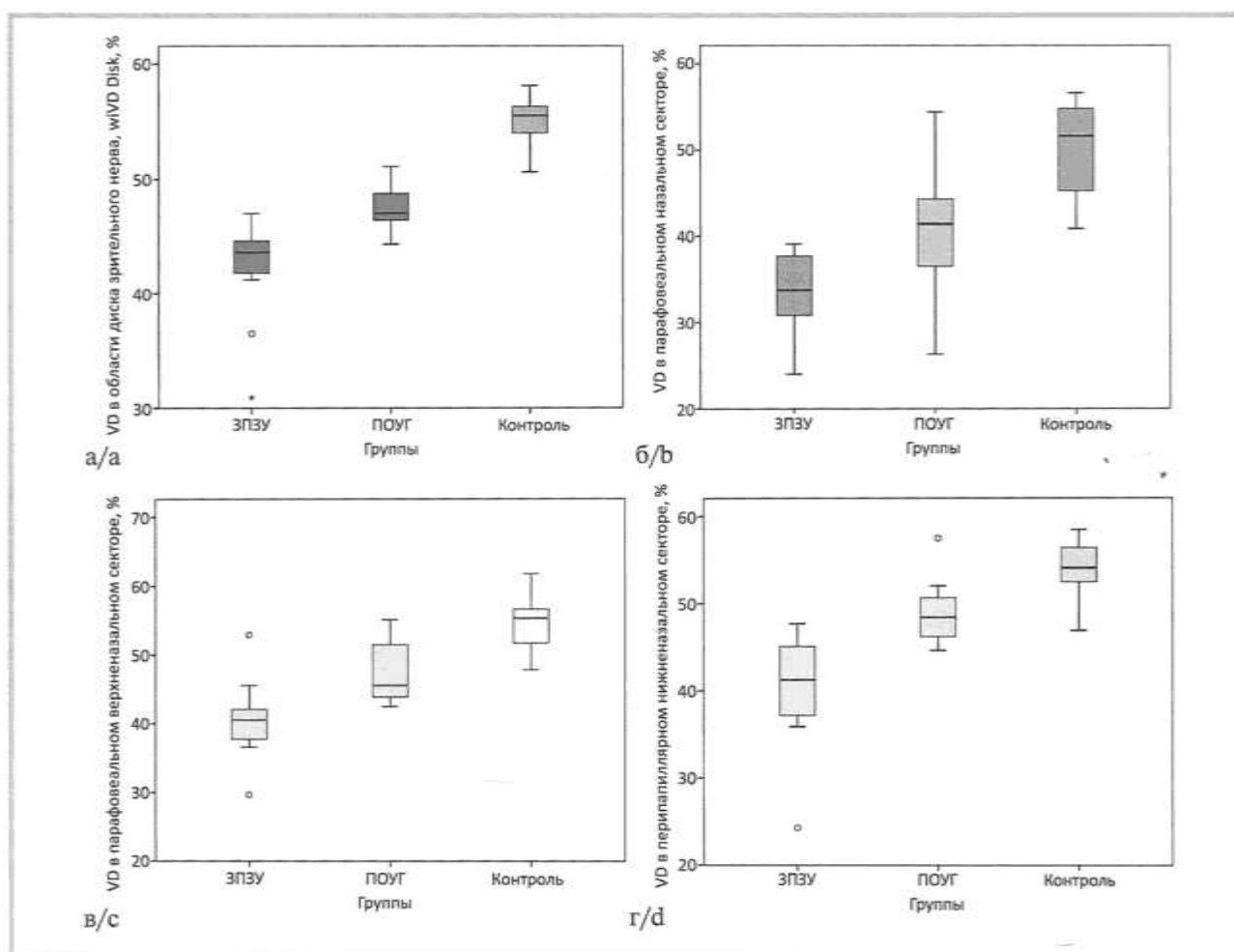


Диаграмма распределения плотности капиллярной сети (vessel density, VD) между группами:

а — wVD Disc внутри ДЗН + VD перипапиллярной области; б — VD парафовеально в носовом секторе; в — VD перипапиллярно в верхненосовом секторе; г — VD перипапиллярно в нижненосовом секторе.

Diagram of the distribution of vessel density (VD) between the groups:

а — wVD Disc equals VD inside ONH + VD in the peripapillary region; б — parafoveal nasal VD, в — peripapillary superonasal VD; г — peripapillary inferonasal VD.

Обсуждение

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ структурных, функциональных и микроциркуляторных параметров на начальных стадиях развития заболевания при первичном угле передней камеры и ПОУГ. Выявлен дефицит кровоснабжения в области ДЗН и макулярной зоне как при ЗПЗУ, так и при ПОУГ относительно нормы, а также обнаружены различия в паттернах поражения при этих двух формах заболевания. Снижение перипапиллярной VD при глаукоме относительно здоровых лиц отмечали ряд авторов [6, 7]. Но работ, посвященных исследованию микроциркуляции при подозрении на глаукому, недостаточно, еще более ограничен круг исследований ретинальной микроциркуляции при ЗПЗУ. А. Yarmohammadi и соавт. [8] сообщали о достоверном снижении перипапиллярной VD при подозрении на ПОУГ (площадь под ROC-кривой для всей области ДЗН составляла 0,70, а для перипа-

пиллярной сетчатки — 0,65). H.L. Rao и соавт. [15] пришли к выводу, что VD при ПЗУГ как в ДЗН, так и в макуле не отличается от соответствующих показателей здоровых лиц ($p > 0,05$). В нашем исследовании при ЗПЗУ выявлена потеря VD как в области ДЗН и перипапиллярной сетчатке, так во внутренних слоях макулы в парафовеа. Однако перипапиллярный плексус оказался более уязвимым для ЗПЗУ, чем для ПОУГ (см. табл. 2). Мы предполагаем, что микроциркуляция при ПЗУ и хронической ПЗУГ отличается от микроциркуляции при ПОУГ, поскольку ЗПЗУ — более зависимая от ВГД патология. Действительно, в настоящем исследовании была выявлена высокая обратная корреляция между плотностью капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке, особенно ее нижних отделах, и уровнем офтальмотонуса. Подобной корреляции при ПОУГ мы не обнаружили. В то же время при обоих заболеваниях отмечалась корреляция VD с размерами передней камеры, а при ЗПЗУ — еще и с аксиальной длиной. Инте-

Таблица 2. Плотность капиллярной сети (в %) у участников исследования

Table 2. Vessel density measurements (in %) of study participants

Параметры	Контроль (n=30)	p-value *	p-value **	ПОУГ (n=30)	ЗПЗУ (n=60)	p-value ***
Данные ОКТА ДЗН и перипапиллярной сетчатки						
wiVD Disc	55,15±2,04	0,000	0,000	47,46±2,10	42,47±4,23	<0,001
Inside Disc VD	50,21±4,30	0,574	0,000	47,31±6,79	42,5±5,79	0,142
VD перипапиллярной сетчатки	58,05±2,80	0,000	0,000	50,84±2,58	44,66±5,48	0,004
VD верхней гемисферы	55,35±2,90	0,006	0,000	51,19±2,84	45,16±5,91	0,004
VD нижней гемисферы	53,44±3,20	0,021	0,000	50,47±3,07	44,11±5,11	0,004
VD верхненазального сектора	54,68±3,90	0,015	0,000	47,71±5,04	39,24±7,18	0,005
VD нижненазального сектора	54,09±2,92	0,036	0,000	49,07±4,11	40,35±6,19	<0,001
VD нижнетемпорального сектора	60,49±3,52	0,286	0,000	55,19±3,84	49,08±11,42	0,218
VD верхнетемпорального сектора	60,40±3,64	0,031	0,000	54,68±3,84	49,32±7,34	0,070
SSI Disc	—	—	—	0,71±0,10	0,66±0,16	0,743
Данные ОКТА макулы						
wiVD Macula	52,02±1,80	0,000	0,000	39,29±2,46	41,71±4,55	0,467
VD в фовеа	31,32±6,65	0,000	0,010	15,83±8,34	17,94±7,29	0,893
VD в парафовеа	53,86±1,54	0,000	0,000	37,61±3,87	39,79±5,79	0,403
VD в темпоральном секторе парафовеа	54,25±2,30	0,000	0,000	37,62±5,23	39,40±6,30	0,871
VD в верхнем секторе парафовеа	54,62±1,96	0,000	0,001	40,18±5,38	39,87±8,91	0,882
VD в носовом секторе парафовеа	49,80±5,97	0,000	0,001	33,09±5,03	40,80±6,57	0,011
VD в нижнем секторе парафовеа	54,62±1,96	0,000	0,000	39,51±3,75	39,09±8,47	0,966
VD в перифовеа	46,70±12,0	0,189	0,596	40,10±2,96	42,45±4,97	0,828
VD в темпоральном секторе перифовеа	51,83±5,55	0,000	0,000	33,83±4,24	37,14±6,88	0,550
VD в верхнем секторе перифовеа	52,62±5,33	0,000	0,000	40,88±4,76	41,59±5,95	0,941
VD в носовом секторе перифовеа	50,62±6,15	0,100	0,091	46,01±3,50	46,39±5,19	0,546
VD в нижнем секторе перифовеа	50,42±6,41	0,100	0,003	39,71±3,05	43,29±5,18	0,395
SSI Macula	—	—	—	0,55±0,22	0,48±0,21	0,434

Примечание. Приведены средние значения и стандартное отклонение; * — p-value между здоровыми глазами и начальной ПОУГ; ** — p-value между здоровыми глазами и ЗПЗУ; *** — p-value между начальной ПОУГ и ЗПЗУ. p-value <0,05 указаны жирным шрифтом. VD — плотность капиллярной сети (%); wiVD Disc — VD внутри ДЗН + VD перипапиллярной области; Inside Disc VD — VD внутри ДЗН; wiVD Macula — VD фовеа + VD парафовеа; SSI Disc — индекс уровня сигнала сканов ДЗН; SSI Macula — индекс уровня сигнала в макуле.

Таблица 3. Корреляции плотности капиллярной сети при ЗПЗУ с биометрическими параметрами глаза и ВГД

Table 3. Correlation of the vessel density in primary angle closure disease with biometric parameters of the eye and intraocular pressure

Параметры	Корреляции
С аксиальной длиной глаза	
VD* в нижней гемисфере перипапиллярной сетчатки	$r^{**} = -0,581$; $p^{***} = 0,029$
С глубиной передней камеры	
VD области ДЗН/wiVD Disc	$r = 0,724$; $p = 0,012$
VD в нижней гемисфере перипапиллярной сетчатки	$r = 0,679$; $p = 0,022$
С толщиной хрусталика	
VD в области ДЗН/wiVD Disc	$r = -0,714$; $p = 0,006$
VD нижневисочном секторе перипапиллярной сетчатки	$r = -0,605$; $p = 0,029$
VD в верхней гемисфере перипапиллярной сетчатки	$r = -0,726$; $p = 0,005$
VD в нижней гемисфере перипапиллярной сетчатки	$r = -0,680$; $p = 0,011$
VD парафовеолярная	$r = -0,672$; $p = 0,012$
VD в верхней гемисфере	$r = -0,675$; $p = 0,011$
VD в нижней гемисфере	$r = -0,572$; $p = 0,041$
VD в верхнем секторе	$r = -0,726$; $p = 0,005$
VD в перифовеа	$r = -0,631$; $p = 0,037$
VD в верхней гемисфере	$r = -0,666$; $p = 0,013$
VD в темпоральном секторе	$r = -0,622$; $p = 0,041$
VD в верхнем секторе	$r = -0,676$; $p = 0,011$
С ВГДрк	
VD в области ДЗН/wiVD Disc	$r = -0,670$; $p = 0,033$
VD в нижней гемисфере перипапиллярной сетчатки	$r = -0,720$; $p = 0,011$
VD в назальном секторе перипапиллярной сетчатки	$r = -0,680$; $p = 0,009$
VD в нижнем секторе перипапиллярной сетчатки	$r = -0,720$; $p = 0,003$

Примечания. * — плотность капилляров (vessel density, VD); ** — коэффициент корреляции Спирмена; *** — индекс достоверности.

ресно, что именно при ЗПЗУ выявлены высокие корреляционные связи между плотностью капиллярной сети во внутренних слоях макулы (в парафовеа и перифовеа) и толщиной хрусталика. Исходя из полученных данных, можно предположить, что при данной патологии вследствие увеличения размеров хрусталика и уменьшения глубины передней камеры создаются предпосылки к периодически возникающему повышению офтальмотонуса, что уже на ранних этапах патологического процесса ассоциируется с недостаточным кровоснабжением ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов. Пока неясно, являются ли эти микроциркуляторные изменения причиной гибели нейронов или их следствием и одинаковы ли указанные механизмы при ПОУГ и ЗПЗУ.

Следует отметить, что, хотя наиболее заметные различия в паттерне микроциркуляторных выпадений между ЗПЗУ и ПОУГ наблюдались в перипапиллярной сетчатке, наибольшее количество достоверных корреляций между выпадениями капилляров и биометрическими параметрами было отмечено только при ЗПЗУ и именно с параметрами ОКТА в макуле. В литературе подчеркивается, что макула потребляет больше кислорода на единицу массы, чем любая другая ткань, и, вероятно, более подвержена гипоксическим и ишемическим повреждениям [16]. Учитывая, что большинство ганглиозных клеток находятся во внутренних слоях сетчатки, полностью снабжаемых кислородом и питательными веществами из поверхностного капиллярного плексуса, очевидно, что ГСС является сверхчувствительным к микроциркуляторным нарушениям. Потеря капилляров во внутренних слоях сетчатки является причиной вовлечения в патологический процесс в самом начале заболевания не только перипапиллярной сетчатки, но и макулы, на что мы указывали ранее [14].

Известно, что в развитии ЗПЗУ играют роль различные механизмы: связанные с хрусталиком [17], с эффузией хориоидеи [18] и с флюктуациями ВГД [19]. По всей вероятности, указанные механизмы приводят к снижению перипапиллярной плотности капиллярной сети в большей степени, чем при ПОУГ.

Корреляцию ВГД с потерей перипапиллярной VD при ПЗУГ отмечали и другие авторы [20]. Исследователи выявили снижение перипапиллярной VD в сравнении с нормой, причем в случае некомпенсированного ВГД этот показатель был значительно хуже ($p < 0,05$), чем в группе ПЗУГ с компенсированным ВГД. Достоверной разницы VD в парафовеа между когортой с компенсированным и недостаточно компенсированным ВГД не наблюдалось. Выраженное снижение капиллярной плотности в области ДЗН и перипапиллярной сетчатки при недостаточно компенсированном ВГД было связано с истончением слоя нервных волокон. Авторы предположили, что нарушение микроциркуляции приводит

к гибели аксонов ганглиозных клеток. В исследовании Y.H. Jo и соавт. [21] также прослеживалась взаимосвязь между снижением перипапиллярной VD и высоким ВГД.

Вместе с тем результаты исследований микроциркуляции при ПЗУГ и ПОУГ неоднозначны. H.L. Rao и соавт. [22] выявили более выраженное снижение перипапиллярной VD при ПОУГ в сравнении с ПЗУГ. Различие получаемых результатов можно объяснить различными стадиями заболевания, изучаемыми разными авторами. Так, в наше исследование больных с ЗПЗУ вошли как пациенты без признаков глаукомной оптиконеуропатии (ПЗУ), так и с начальной ПЗУГ. Однако, несмотря на отсутствие значимых различий в толщине СНВС между группами с ЗПЗУ и ПОУГ, плотность капиллярной сети в перипапиллярной сетчатке оказалась достоверно ниже в группе ЗПЗУ. Мы полагаем, что этот феномен заслуживает внимания как предиктор будущих повреждений СНВС по мере развития ЗПЗУ и служит дополнительным критерием при выборе тактики лечения.

Полученные в настоящем исследовании результаты ставят новые вопросы. Возможным перспективным направлением является сравнительное исследование плотности капиллярной сети в ДЗН и в макуле среди всех подтипов ЗПЗУ, включая подозрение на ПЗУ, ПЗУ и ПЗУГ, что не входило в задачу данного исследования, но важно с точки зрения понимания патогенеза ЗПЗУ.

Заключение

Подводя итог результатам исследования микроциркуляции, можно сделать вывод о том, что при общей тенденции к снижению капиллярной плотности как в области ДЗН, так и в макуле в сравнении со здоровыми при ЗПЗУ наблюдалась более выраженная потеря VD в перипапиллярной сетчатке, чем при ПОУГ. Корреляции потерь плотности капиллярной сети с аксиальной длиной, толщиной хрусталика, глубиной передней камеры и ВГДрк при ЗПЗУ позволяют предположить роль хрусталика в развитии данной патологии. Это делает обоснованным раннее удаление прозрачного хрусталика при ЗПЗУ уже на начальных этапах [23]. Таким образом, исследование в области микроциркуляции могут привести к смене парадигмы в диагностике и лечении ЗПЗУ.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.К.
Сбор и обработка материала: Н.К., Г.Ш.
Написание текста: Н.К., Г.Ш.
Редактирование: Н.К., Г.Ш.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Quek DT, Koh VT, Tan GS. Blindness and long-term progression of visual field defects in Chinese patients with primary angle-closure glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):463-469. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2011.02.023>
2. Foster PJ, Buhrmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002;86(2):238-242. <https://doi.org/10.1136/bjo.86.2.238>
3. Zhang X, Dastiridou A, Francis BA, Tan O, Varma R, Greenfield DS, Schuman JS, Huang D; Advanced Imaging for Glaucoma Study Group. Comparison of Glaucoma Progression Detection by Optical Coherence Tomography and Visual Field. *Am J Ophthalmol*. 2017;184:63-74. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.09.020>
4. Gyatsho J, Kaushik S, Gupta A, Pandav SS, Ram J. Retinal nerve fiber layer thickness in normal, ocular hypertensive, and glaucomatous Indian eyes: an optical coherence tomography study. *J Glaucoma*. 2008;17(2):122-127. <https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e31814b9817>
5. Lisboa R, Paranhos A Jr, Weinreb RN, Zangwill LM, Leite MT, Medeiros FA. Comparison of different spectral domain OCT scanning protocols for diagnosing preperimetric glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(5):3417-3425. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-11676>
6. Liu L, Jia Y, Takusagawa HL, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Glaucoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(9):1045-1052. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.2225>
7. Wang X, Jiang C, Ko T, et al. Correlation between optic disc perfusion and glaucomatous severity in patients with open-angle glaucoma: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(9):1557-1564. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3095-y>
8. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, et al. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(9):OCT451-OCT459. <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18944>
9. Zhang S, Wu C, Liu L, et al. Optical Coherence Tomography Angiography of the Peripapillary Retina in Primary Angle-Closure Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;182:194-200. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.07.024>
10. Wang X, Jiang C, Kong X, Yu X, Sun X. Peripapillary retinal vessel density in eyes with acute primary angle closure: an optical coherence tomography angiography study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(5):1013-1018. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3593-1>
11. Moghimi S, Safizadeh M, Fard MA, et al. Changes in Optic Nerve Head Vessel Density After Acute Primary Angle Closure Episode. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(2):552-558. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25915>
12. Hou TY, Kuang TM, Ko YC, Chang YF, Liu CJ, Chen MJ. Optic Disc and Macular Vessel Density Measured by Optical Coherence Tomography Angiography in Open-Angle and Angle-Closure Glaucoma. *Sci Rep*. 2020;10(1):5608. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62633-4>
13. Zhang X. Comparison of Glaucoma Progression Detection by Optical Coherence Tomography and Visual Field. *Am J Ophthalmol*. 2017;184:63-74. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.09.020>
14. Kuryshcheva NI, Maslova EV, Zolnikova IV, et al. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PloS One*. 2018 Aug 23;13(8):e0201599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201599>
15. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, et al. Vessel Density and Structural Measurements of Optical Coherence Tomography in Primary Angle Closure and Primary Angle Closure Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2017;177:106-115. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.02.020>
16. Yu DY, Cringle SJ. Oxygen distribution and consumption within the retina in vascularised and avascular retinas and in animal models of retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2001;20:175-208. [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(00\)00027-6](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(00)00027-6)
17. Кuryshcheva N.I., Sharova G.A. Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Часть 1: Визуализация переднего сегмента глаза. *Офтальмология*. 2021;18(2):208-215. Kuryshcheva NI, Sharova GA. The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 1: Visualization of the Anterior Segment of the Eye. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2021;18(2):208-215 (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-2-208-215>
18. Кuryshcheva N.I., Sharova G.A. Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Часть 2: Визуализация заднего сегмента глаза. *Офтальмология*. 2021;18(3):381-388. Kuryshcheva NI, Sharova GA. The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 2: Visualization of the Posterior Segment of the Eye. *Ophthalmology in Russia = Oftalmologiya*. 2021;18(3):381-388 (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2021-3-381-388>
19. Guo ZZ, Chang K, Wei X. Intraocular pressure fluctuation and the risk of glaucomatous damage deterioration: a metaanalysis. *Int J Ophthalmol*. 2019;12(1):123-128. <https://doi.org/10.18240/ijo.2019.01.19>
20. Zhu L, Zong Y, Yu J, et al. Reduced Retinal Vessel Density in Primary Angle Closure Glaucoma: A Quantitative Study Using Optical Coherence Tomography Angiography. *J Glaucoma*. 2018;27(4):322-327. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000900>
21. Jo YH, Sung KR, Yun SC. The Relationship Between Peripapillary Vascular Density and Visual Field Sensitivity in Primary Open-Angle and Angle-Closure Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(15):5862-5867. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25423>
22. Rao HL, Sreenivasiah S, Riyazuddin M, et al. Choroidal Microvascular Dropout in Primary Angle Closure Glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2019;199:184-192. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.11.021>
23. Anuara-Blanco A, Burr J, Ramsay C, et al. Effectiveness of early lens extraction for the treatment of primary angle-closure glaucoma (EAGLE): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;388(10052):1389-1397. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30956-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30956-4)

Поступила 24.10.2021

Received 24.10.2021

Принята к печати 24.11.2021

Accepted 24.11.2021

Вирусный конъюнктивит как первый признак коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение)

© А.Э. БАБУШКИН, Г.Р. САИТОВА, Е.Н. МАТЮХИНА

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлен случай двустороннего вирусного конъюнктивита с осложненным течением. Именно конъюнктивит в описанном случае явился стартовым признаком новой коронавирусной инфекции COVID-19. Заболевание имело достаточно длительное течение и привело к симметричным рубцовым изменениям в виде частичного наружного симблефарона и синдрома сухого глаза. Необходима настороженность врачей-офтальмологов в отношении данного заболевания и осложнений, к которым оно может привести. Начатое раннее лечение глюкокортикоидами в сочетании с симптоматической терапией может способствовать профилактике развития рубцовых изменений конъюнктивы. Помимо рубцевания конъюнктивы данное заболевание, вероятно, может потенцировать развитие кератита, неврита зрительного нерва и увеита.

Ключевые слова: конъюнктивит, осложнение, рубцевание конъюнктивы, симблефарон, коронавирусная инфекция COVID-19.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бабушкин А.Э. — <https://orcid.org/0000-0003-4233-3826>

Матюхина Е.Н. — e-mail: ok5882@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9950-2179>

Сайтова Г.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-7141-4858>

Автор, ответственный за переписку: Матюхина Е.Н. — e-mail: ok5882@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бабушкин А.Э., Сайтова Г.Р., Матюхина Е.Н. Вирусный конъюнктивит как первый признак коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):52–56. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801152>

Viral conjunctivitis as the first sign of COVID-19 infection (clinical observation)

© A.E. BABUSHKIN, G.R. SAITOVA, E.N. MATYUKHINA

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russia

ABSTRACT

The article presents a case of complicated viral conjunctivitis. Conjunctivitis was the initial sign of the new coronavirus infection (COVID-19) in the patient. The disease had a fairly long course and led to symmetrical scarring in the form of partial external symblepharon and dry eye syndrome. Ophthalmologists should be aware about this disease and its complications. Early treatment with corticosteroids in combination with symptomatic therapy can contribute to prevention of the development of conjunctival scarring. In addition to conjunctival scarring, this disease can possibly potentiate the development of keratitis, optic neuritis, and uveitis.

Keywords: conjunctivitis, a complication, conjunctival scarring, symblepharon, coronavirus infection COVID-19.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Babushkin A.E. — <https://orcid.org/0000-0003-4233-3826>

Matyukhina E.N. — e-mail: ok5882@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-9950-2179>

Saitova G.R. — <https://orcid.org/0000-0001-7141-4858>

Corresponding author: Matyukhina E.N. — e-mail: ok5882@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Babushkin AE, Saitova GR, Matyukhina EN. Viral conjunctivitis as the first sign of COVID-19 infection (clinical observation). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):52–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801152>

В амбулаторной офтальмологической практике воспалительные заболевания переднего отрезка глаза диагностируются часто. Достаточно сказать, что больные с данной патологией по обращаемости занимают второе место после пациентов с нарушениями реф-

ракции. При этом большинству больных (до 60–70%) ставится диагноз конъюнктивита, нередко вирусной, а чаще всего — конкретно аденовирусной этиологии [1]. Установлению правильного диагноза часто помогают данные анамнеза о перенесенных

накануне острых респираторных заболеваний, инфекциях верхних дыхательных путей типа фарингита, заболевании членов семьи, сотрудников по работе. Вирусный конъюнктивит чаще всего регистрируется весной и осенью, длится обычно 2–4 нед, а иногда и больше, в отличие от банального бактериального конъюнктивита, который, как правило, излечивается за 1–2 нед.

Клиническими особенностями контагиозных (как правило, признаки сначала развиваются на одном глазу и через несколько дней — на другом) вирусных конъюнктивитов являются мелкие полупрозрачные фолликулы; серозное или слизистое, незначительное или весьма умеренное отделяемое в конъюнктивальной полости; частое вовлечение в процесс роговицы в виде эпителиальных инфильтратов при фарингоконъюнктивальной лихорадке и обязательное — при эпидемическом кератоконъюнктивите; нередкое развитие субконъюнктивальных, чаще петехиальных кровоизлияний (как правило, на слизистой оболочке верхнего века), увеличение регионарных лимфатических узлов. Значительно реже имеет место образование псевдомембранных пленок (в основном у детей или, в редких случаях, при тяжело протекающей аденовирусной инфекции у взрослых), состоящих из свернувшегося экссудата и прикрепленных к слизистой оболочке век. В единичных случаях отмечают рубцевание конъюнктивы, в частности, с образованием симблефарона [2].

В последние годы возросла роль в развитии конъюнктивитов РНК-содержащих коронавирусов [3], которые могут поражать как людей, так и животных. Коронавирусы четырех типов ответственны за развитие цитопатических поражений эпителия дыхательных путей и кишечника.

В декабре 2019 г. в Китае был зарегистрирован новый высококонтагиозный вид коронавируса — SARS-CoV-2 [4, 5], распространяющийся воздушно-капельным и контактным путями. В связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой в мире в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила пандемию.

Основные клинические проявления острой респираторной инфекции COVID-19 на сегодняшний день хорошо известны — это лихорадка (температура выше 37,5 °C), кашель, сухой или со скудной мокротой, двусторонняя пневмония (по типу матового стекла), одышка, ощущение заложенности в грудной клетке, боль в горле, заложенность носа или весьма умеренный насморк, нарушение (гипосмия) или потеря обоняния (аносмия), потеря вкуса (дисгевзия), конъюнктивит, слабость, мышечные и головные боли, рвота, понос.

По данным ряда авторов, поражение глаз, обычно в виде двустороннего острого конъюнктивита, при коронавирусной инфекции диагностируется у 0,8–3% обследованных пациентов, причем

почти исключительно у больных с умеренным и тяжелым течением заболевания [4, 6–11]. И лишь в одной работе [5] приводятся данные о более значительном распространении клинически выраженного поражения слизистой оболочки век — 31,6%, т.е. почти у трети больных с положительным результатом анализа методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) на SARS-CoV-2 из носоглотки. И все же это меньше, чем, например, при аденовирусной (около 80%) или ротавирусной (около 40%) инфекциях.

Конъюнктивит может являться как одним из симптомов данной инфекции, так и протекать изолированно, без других признаков — таких как повышенная температура, кашель, пневмония, недомогание и т.д. В последнем случае основанием для направления больного на исследование мазков методом ПЦР послужили сведения собранного анамнеза, свидетельствующие о его недавнем (в течение нескольких дней, но не более 2 нед на момент обращения) возвращении из эпидемиологически неблагополучного по COVID-19 региона [12].

Лечение конъюнктивитов, обусловленных COVID-19, по существу не отличается от терапии аденовирусного воспаления слизистой оболочки век [12]. На наш взгляд, однако, целесообразно более раннее включение в комплексную терапию инстилляций глюкокортикоидов (ГК). Согласно нашим наблюдениям, осторожное назначение 0,1% раствора капель дексаметазона 2 раза в день возможно уже через 1 нед после начала заболевания. В качестве слезозаместительной терапии у больных с конъюнктивитами хорошо себя зарекомендовало применение хилопарина. По мнению Д.Ю. Майчука и соавт. [13], конъюнктивит, вызванный COVID-19, может протекать по типу токсико-аллергического воспаления без поражения роговицы и рубцовых изменений слизистой оболочки век и глазного яблока в двух формах: острого фолликулярного, сходного с аденовирусным, и по типу обострения хронического аллергического, ранее имевшегося у больного. При этом авторы отмечают в целом высокую эффективность терапии: противовоспалительной (ГК), противовирусной (офтальмоферон), противоаллергической (олопатодин), антибактериальной (антисептики типа пиклоксидина и антибиотик типа азитромицина) и слезозаместительной (бесконсервантный препарат с низкой или средней вязкостью). Одним из противовирусных и иммуномодулирующих местных средств, которое, по мнению некоторых авторов [12], также целесообразно использовать при этом заболевании, являются глазные капли «Актипол-М».

Очевидно, что больные с конъюнктивитом без других признаков COVID-19 могут являться потенциальным источником инфекционного заражения новой коронавирусной инфекцией, в том числе для медработников. Поэтому при осмотре пациентов с конъюнктивитами (особенно предположительно

вирусной этиологии) следует соблюдать настороженность в отношении данной категории больных. Это положение подтверждает и представленный ниже клинический пример, свидетельствующий о том, что в ряде случаев первым симптомом новой коронавирусной инфекции может служить именно конъюнктивит.

Клиническое наблюдение

Пациент 1995 года рождения впервые обратился во взрослое консультативно-поликлиническое отделение Уфимского НИИ глазных болезней 24.07.20 с жалобами на дискомфорт в глазах, особенно при воздействии кондиционированного воздуха или ветра, периодически появляющиеся неприятные, тянущие боли и иногда чувство сухости, незначительную светобоязнь.

Из анамнеза: заболел 04.06.20, появились отек век и покраснение сначала правого глаза. В этот же день пациент обратился в поликлинику по месту жительства, где ему поставили диагноз «конъюнктивит предположительно вирусной этиологии» и назначили лечение: противовирусное (капли офтальмоферона и таблетки ингавирина), противовоспалительное (дикло-Ф) и антибактериальное (окомистин и сигницеф). К вечеру того же дня появились отек век, лица и покраснение левого глаза (рис. 1).

Через 5 дней температура тела поднялась до 38–39 °C, затем появился сухой кашель. В течение 2 нед пациент лечился дома амбулаторно, кроме вышеуказанного лечения принимал внутрь жаропонижающие препараты (парацетамол). На 10-й день появилась боль в горле при глотании пищи, в связи с чем участковый терапевт назначил полоскание раствором фурацилина. 16.06.20 больной отметил появление высыпаний беловатого цвета на слизистой оболочке полости рта, что лечащий его врач-терапевт

расценил как стоматит. 17.06.20 у больного развилась тошнота, которая привела к однократной рвоте с примесью крови (в сочетании с быстро прошедшим носовым кровотечением).

В связи с ухудшением состояния (выраженные слабость и кашель с трудноотделяемой мокротой, боль в груди и горле, одышка при ходьбе) на фоне высокой температуры (до 40 °C) 18.06.20 больной был направлен на компьютерную томографию легких, при проведении которой была обнаружена двусторонняя полисегментарная пневмония (инфильтрация легочной ткани по типу «матового стекла») вирусной этиологии с объемом поражения легочной ткани 40%. С 18.06 по 28.06.20 находился на стационарном лечении в COVID-госпитале, организованном на базе одной из больниц Уфы, с диагнозом при поступлении: подозрение на коронавирусную инфекцию, двусторонняя полисегментарная пневмония средней степени с осложнением в виде дыхательной недостаточности 1-й степени, и сопутствующим диагнозом — двусторонний конъюнктивит. Следует отметить, что на 3-й день пребывания в госпитале у пациента на фоне положительной динамики заболевания (в том числе проявлений конъюнктивита) наблюдались выраженные геморрагические высыпания на губах, слизистой оболочке ротовой полости и носа (рис. 2).

Диагноз COVID-19 был подтвержден положительным анализом крови от 19.06.20, который выявил



Рис. 1. Двусторонний конъюнктивит (с отеком век и подкожными кровоизлияниями, 2-й день заболевания), явившейся «стартовым» признаком COVID-19 у 25-летнего пациента.

Fig. 1. Bilateral conjunctivitis (with palpebral edema and subcutaneous hemorrhage, day 2 after disease onset) that was the initial sign of COVID-19 in a 25-year-old patient.



Рис. 2. Геморрагические высыпания на губах пациента с COVID-19 (через 3 нед после начала заболевания).

Fig. 2. Hemorrhagic rashes on the lips of the patient with COVID-19 (3 weeks after disease onset).

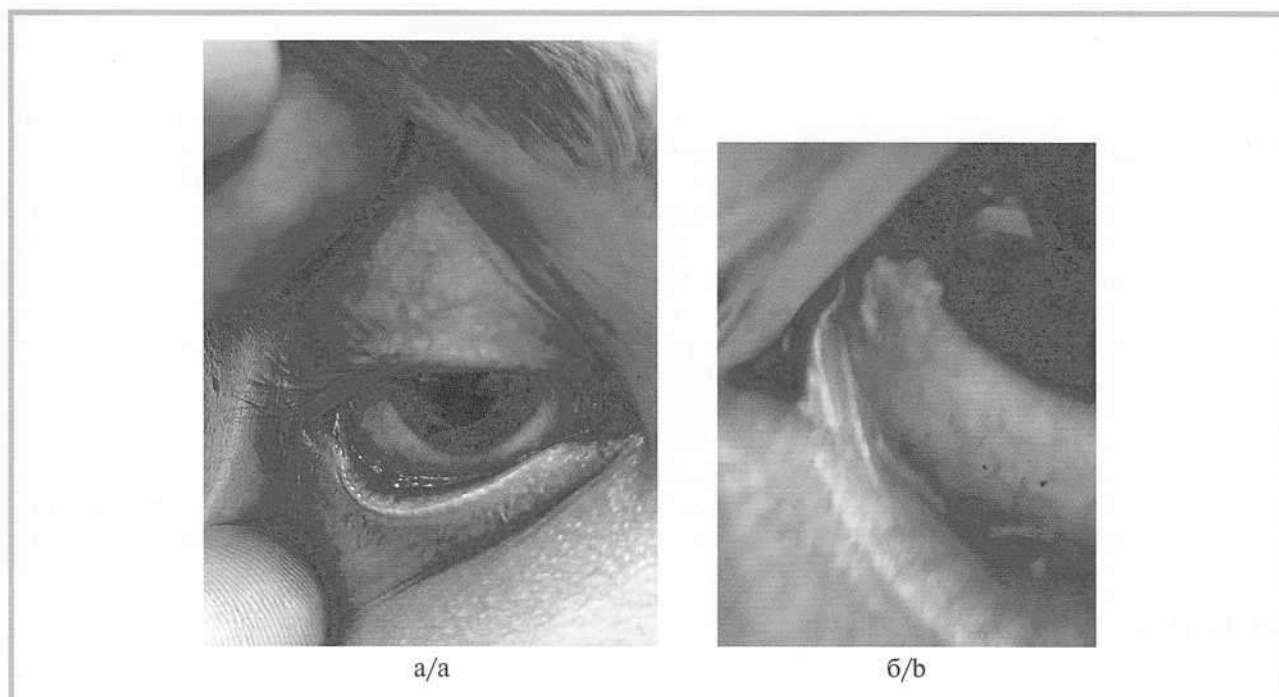


Рис. 3. Частичный симблефарон в исходе конъюнктивита у пациента с COVID-19 (а, б).

Fig. 3. Partial symblepharon as conjunctivitis outcome in the patient with COVID-19 (a, b).

антитела IgM (анализ на IgG на тот период, т.е. через 15 дней после заболевания, — отрицательный), хотя при этом РНК коронавируса SARS-CoV-2 в мазках со слизистой оболочки носоглотки методом ПЦР не была обнаружена.

При обследовании пациента в Уфимском НИИ глазных болезней нами было выявлено следующее. Острота зрения обоих глаз — 1,0 с корр. — 2,0Д. Офтальмотонус обоих глаз в норме. При осмотре с помощью щелевой лампы отмечается незначительный блефароспазм, при транспальпебральной пальпации болезненность отсутствует. Движения глазных яблок слегка ограничены во всех направлениях, но особенно кнутри и кверху, вследствие наличия частичного нижнего наружного симблефарона (рис. 3). Смыкание век полное. Глаза раздражены умеренно, конъюнктивита век и глазного яблока незначительно гиперемирована, умеренно отечна и инфильтрирована, в конъюнктивальной полости отделяемое в виде единичных слизистых нитей. Роговица прозрачная, преципитатов нет. Зрачок круглой формы, его диаметр примерно 4 мм, реакция на свет сохранена. Глубже лежащие среды прозрачные. Глазное дно без видимой патологии.

Поставлен диагноз: вирусный конъюнктивит обоих глаз в стадии исхода, осложненное течение с развитием частичного симблефарона и синдрома сухого глаза легкой степени. Сопутствующий диагноз — состояние после перенесенной коронавирусной инфекции, осложненной двусторонней пневмонией COVID-19. Назначенные рекомендации включали

направление больного на устранение симблефарона в отделение стационарных замещающих технологий и инстилляции офтальмоферона (или человеческого интерферона) 4–6 раз в день в течение не менее 2 нед, антисептика пиклоксида 4 раза в день и слезозамещающего препарата хилопарина 2–3 раза в день, а также 0,1% дексаметазона 2 раза в день с явкой на контроль после устранения симблефарона.

Обсуждение

Представленный случай интересен тем, что стартовым признаком новой коронавирусной инфекции — COVID-19 — стал именно двусторонний конъюнктивит, в нашем случае протекавший длительно и приведший к симметричным рубцовым изменениям в виде частичного наружного симблефарона и развитию синдрома сухого глаза. Настороженность в отношении данного заболевания и рано начатое лечение ГК в сочетании с симптоматической терапией могут способствовать, на наш взгляд, профилактике развития рубцовых изменений конъюнктивы. Помимо далеко не единичных случаев конъюнктивитов, наблюдавшихся нами у больных с пневмониями, обусловленными COVID-19, мы в исходе основного заболевания (обычно после выписки больных из «ковидных» госпиталей) наблюдали случаи двустороннего герпетического кератита, неврита зрительного нерва, закончившегося быстрым развитием его атрофии и одностороннего увеита (приведшего в течение месяца к возникновению осложненной катаракты).

Следует отметить, что индивидуальная защита исключительно важна для профилактики заражения при данной инфекции. Это особенно актуально для медицинских работников, в частности, врачей-офтальмологов, которые могут заразиться при осмотре пациента [4]. Очень важно, что, в отличие от аденовирусного конъюнктивита, возможное воздушно-капельное или контактное заражение может не закончиться местным глазным воспалением, а способствовать развитию острой респираторной инфекции COVID-19, нередко приводящей к тяжелым последствиям, вплоть до смертельного исхода. Поэтому при осмотре больных, у которых предварительно проведена термометрия и собран соответствующий эпидемиологический анамнез, врачи должны использовать защитные средства (маски, перчатки, очки, защитные экраны и т. п.) и не разговаривать с пациен-

том во время обследования, в частности, при близком контакте при осмотре его с помощью щелевой лампы или при офтальмоскопии и т. д. Излишне говорить о том, что, помимо регулярной дезинфекции ручек дверей и других подобных контактных поверхностей, особое внимание должно быть уделено качественной дезинфекции контактирующего с глазом офтальмологического оборудования [4, 6, 7, 12].

Участие авторов:

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

Сбор и обработка материала: Г.С., А.Б.

Написание текста: А.Б.

Редактирование: А.Б., Е.М.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Зайнутдинова Г.Х., Матюхина Е.Н. Анализ динамики некоторых воспалительных заболеваний переднего отрезка глаза в Республике Башкортостан. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2016;(1):34-39.
Bikbov MM, Babushkin AE, Zaimutdinova GK, Matyukhina EN. Analysis of the dynamics of some inflammatory diseases of anterior segment of an eye in the Republic of Bashkortostan. *RMJ. Klinicheskaya oftalmologiya = RMJ. Clinical Ophthalmology*. 2016;(1):34-39. (In Russ.).
2. Бикбов М.М., Матханов В.Б., Бабушкин А.Э. *Конъюнктивиты: дифференциальная диагностика и лечение*. М.: Апрель; 2015.
Bikbov MM, Malkhanov BV, Babushkin AE. *Kon'yunktivity: differentsial'naya diagnostika i lecheniye [Conjunctivitis: differential diagnosis and treatment: monograph]*. M.: April'; 2015. (In Russ.).
3. Loon S-C, Teoh SCB, Oon LLE, et al. The severe acute respiratory syndrome coronavirus in tears. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:861-863.
<https://doi.org/10.1136/bjo.2003.035931>
4. Xia J, Tong J, Liu M, et al. Evaluation of coronavirus in tears and conjunctival secretions of patients with SARS-CoV-2 infection. *J Med Virol*. 2020 Feb 26.
<https://doi.org/10.1002/jmv.25725>
5. Wu P, Duan F, Luo C, Liu Q, Qu X, Liang L, Wu K. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(5):575-578 [published online ahead of print, 2020 Mar 31].
<https://doi.org/10.1001/jamaophthol.2020.1291>
6. Shetty R, D'Souza S, Lalgudi VG. What ophthalmologists should know about conjunctivitis in the COVID-19 pandemic? *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(5):683-687.
https://doi.org/10.4103/ijo.ijo_869_20
7. Khavandi S, Tahibzadeh E, Naderan M, Shoar S. Corona virus disease-19 (COVID-19) presenting as conjunctivitis: atypically high-risk during a pandemic. *Cont Lens Anterior Eye*. 2020;43(3):211-212.
<https://doi.org/10.1016/j.clae.2020.04.010>
8. Li JO, Lam DSC, Chen Y, Ting DSW. Novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19): The importance of recognising possible early ocular manifestation and using protective eyewear. *Brit J Ophthalmol*. 2020;104(3):297-298.
<https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315994>
9. Jun ISY, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology*. 2020;127(7):977-979.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.026>
10. Seitzman GD, Doan T. No time for tears. *Ophthalmology*. 2020;127(7):980-981.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.03.030>
11. Guan W, Ni Z, Hu Yu, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>
12. Газизова И.И., Дешева Ю.А., Гаврилова Т.В., Черешнев В.А. Распространенность конъюнктивитов у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) и меры профилактики. *Клиническая офтальмология*. 2020;20(2):92-96.
Gazizova IR, Desheva YuA, Gavrilova TV, Chereshev VA. The Prevalence of conjunctivitis in patients with novel coronavirus (COVID-19) and preventive measures. *Klinicheskaya oftalmologiya = Clinical Ophthalmology*. 2020; 20(2):92-96. (In Russ.).
<https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-2-92-96>
13. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарёва А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):118-123.
Maychuk DY, Atlas SN, Loshkareva AO. Ocular manifestations of coronavirus infection COVID-19 (clinical observation). *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(4):118-123. (In Russ.)
<https://doi.org/10.17116/ofthalma202013604118>

Поступила 29.11.2020

Received 29.11.2020

Принята к печати 29.01.2021

Accepted 29.01.2021



**Поддержка
сетчатки
с добавлением
троксерутина
для укрепления
сосудов глаз**



Визлея –

европейский БАД с удачным сочетанием троксерутина, витаминов группы В и Омега-3 жирных кислот для здоровья глаз

Помимо каротиноидов — лютеина и зеаксантина, витаминов-антиоксидантов Е и С, селена, цинка и меди, в состав БАД к пище Визлея входят троксерутин, а также витамины группы В*:

-  Витамины группы В необходимы для протекания нормальных метаболических процессов в тканях и клетках глаза¹
-  Троксерутин позволяет укрепить сосудистую стенку и снизить ее проницаемость¹

Д. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Способ хирургического лечения пациентов с глазокожной формой альбинизма с применением искусственной радужки

© Н.П. СОБОЛЕВ, В.В. ТЕПЛОВДСКАЯ, Е.П. СУДАКОВА

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

РЕЗЮМЕ

Глазокожный альбинизм — группа аутосомно-рецессивных расстройств, которые оказывают непосредственное влияние на гипопигментацию кожи, волос и глаз. По данным Всемирной организации здравоохранения, в Европе и Северной Америке альбинизм встречается у одного из 20 тыс. человек. Врожденное изменение органа зрения при альбинизме приводит к существенному снижению зрительных функций пациентов, что в свою очередь ухудшает их качество жизни.

Цель исследования. Изучить результаты хирургического лечения с имплантацией искусственной радужки как диафрагмирующего элемента у пациентов с альбинизмом.

Материал и методы. Данная работа базировалась на обследовании и лечении двух пациентов, страдающих глазокожной формой альбинизма, для которой характерны гипопигментация радужки и ретинального пигментного эпителия сетчатки, фовеолярная гипоплазия, низкая острота зрения, нистагм, косоглазие и мучительная светобоязнь. Пациентам была проведена имплантация искусственной радужки на оба глаза с ее фиксацией в капсульном мешке у первого пациента и в цилиарной борозде у второго.

Результаты. После проведенного лечения у обоих пациентов исчезли жалобы на светобоязнь и оптические феномены. Острота зрения повысилась до 0,2 и сохранялась без регресса на протяжении всего срока наблюдения. Внутриглазное давление и показатели гидродинамики также оставались стабильными в течение всего периода наблюдения. По данным ультразвуковой биомикроскопии отмечалось стабильное положение искусственной радужки как при ее имплантации в капсульный мешок, так и при бесшовной фиксации в области цилиарной борозды.

Заключение. Хирургическое вмешательство позволило избавить пациентов от засветов, одновременно улучшив показатели остроты зрения без коррекции, а также добиться выраженного косметического эффекта и зрительной реабилитации. Искусственная радужка показала себя как безопасный и эффективный способ лечения пациентов с глазокожной формой альбинизма.

Ключевые слова: альбинизм, искусственная радужка, засветы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Соболев Н.П. — e-mail: viko67@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3413-1458>

Тепловдская В.В. — e-mail: v.teplovodskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0546-8433>

Судакowa Е.П. — e-mail: sudakovaekp@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5654-5411>

Автор, ответственный за переписку: Судакowa Е.П. — e-mail: sudakovaekp@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Соболев Н.П., Тепловдская В.В., Судакowa Е.П. Способ хирургического лечения пациентов с глазокожной формой альбинизма с применением искусственной радужки. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):58–63.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202213801158>

Method of surgical treatment of patients with oculocutaneous albinism using artificial iris

© N.P. SOBOLEV, V.V. TEPOVODSKAYA, E.P. SUDAKOVA

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

ABSTRACT

Oculocutaneous albinism is a group of autosomal recessive disorders that directly affect the hypopigmentation of the skin, hair, and eyes. According to the World Health Organization, albinism occurs in 1 out of 20 000 people in Europe and North America. Congenital changes in the organ of vision in albinism lead to a significant decrease in the visual functions of patients, worsening their quality of life.

Purpose — to study the results of surgical treatment with implantation of an artificial iris as a diaphragm element in patients with albinism.

Material and methods. This article was based on the examination and treatment of 2 patients suffering from oculocutaneous albinism, which is characterized by hypopigmentation of the iris and retinal pigment epithelium of the retina, foveolar hypoplasia, low visual acuity, nystagmus, strabismus and excruciating photophobia. The patients were implanted an artificial iris in both eyes with fixation in the capsular bag in the first patient, and in the ciliary sulcus in the second.

Results. In both patients, complaints of photophobia and optical phenomena have ceased. Visual acuity increased to 0.2 and remained without regression throughout the entire period of observation. Intraocular pressure and hydrodynamic parameters also remained stable throughout the observation period. The artificial irises were observed by ultrabiomicroscopy to remain in a stable position both when it was implanted in the capsule bag, and when it was seamlessly fixed in the ciliary sulcus.

Conclusion. The surgical interventions relieved patients from glare, at the same time improving visual acuity without correction, as well as achieving a pronounced cosmetic effect and visual rehabilitation. Artificial irises have proven to be a safe and effective way to treat patients with oculocutaneous albinism.

Keywords: albinism, artificial iris, lights.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Sobolev N.P. — e-mail: viko67@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3413-1458>

Teplovodskaya V.V. — e-mail: v.teplovodskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0546-8433>

Sudakova E.P. — e-mail: sudakovaekp@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0001-5654-5411>

Corresponding author: Sudakova E.P. — e-mail: sudakovaekp@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Sobolev NP, Teplovodskaya VV, Sudakova EP. Method of surgical treatment of patients with oculocutaneous albinism using artificial iris. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):58–63. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801158>

Глазокожный альбинизм — это группа ауто-сомно-рецессивных расстройств, характеризующихся снижением количества меланина. Это наследственное заболевание вызвано мутациями в гене, кодирующем тирозиназу, что ограничивает скорость выработки пигмента меланина и оказывает непосредственное влияние на гипопигментацию кожи, волос и глаз [1, 2]. По данным Всемирной организации здравоохранения, в странах Африки альбинизм встречается у одного из 5–15 тыс. человек, а в Европе и Северной Америке его распространенность составляет примерно один случай на 20 тыс. человек.

Для клинической картины глазокожного альбинизма характерно большое разнообразие симптомов: гипопигментация радужки с эффектом просвечивания, снижение пигментации ретинального пигментного эпителия, фовеолярная гипоплазия, нарушения формирования зрительного нерва и хиазмы и, как следствие, низкая острота зрения, нистагм [3].

Горизонтальный нистагм, возникающий из-за нарушения формирования макулярной области, зрительного нерва, первичных и вторичных зрительных центров [4], является одним из наиболее распространенных симптомов альбинизма. Широкоамплитудный, низкочастотный нистагм развивается в течение нескольких недель после рождения, однако с возрастом он может ослабевать и даже иногда исчезать [5, 6] либо же, наоборот, усиливаться и переходить в маятникообразный [7]. Стресс, переутомление и различные болезни всегда лишь усиливают проявления нистагма. Также известно, что он оказывает непосредственное влияние на остроту зрения пациента: чем слабее нистагм, тем выше острота зрения.

Макулярная и фовеолярная гипоплазии, в свою очередь, являются наиболее значимыми причинами низкой остроты зрения у пациентов с альбинизмом [8, 9]. При офтальмоскопическом исследовании у таких пациентов можно обнаружить отсутствие фовеального рефлекса, пигмента желтого пятна и нормальной пигментации ретинального пигментного эпителия, а также неспособность

сосудистой сети сетчатки обвить фовеолярную область [10]. Помимо слабого зрения с рождения фовеолярная гипоплазия практически всегда приводит к различным рефракционным нарушениям (чаще всего к астигматизму, гиперметропии средней степени, реже к миопии).

Прозрачность радужных оболочек возникает из-за практически полного отсутствия пигмента, который мог бы экранировать рассеянный свет. Трансиллюминация радужки — характерный признак, выявляемый при биомикроскопии глаза пациента.

В норме около половины волокон зрительного нерва от каждого глаза переходят в оптической хиазме на контралатеральную сторону, способствуя тем самым стереопсису. Альбинизм же связан с чрезмерным перекрестом волокон, что приводит к развитию косоглазия и потере бинокулярного зрения [11]. Все это вызывает не только тяжелые зрительные, но и косметические дефекты.

Мучительная светобоязнь, возникающая в результате рассеивания света внутри глаза, характерна для всех пациентов с глазокожной формой альбинизма [12]. Им приходится носить солнцезащитные очки, чтобы уменьшить чувствительность к свету, однако это не всегда дает стопроцентную гарантию решения такой серьезной проблемы. Известны единичные сообщения насчет применения диафрагмальных колец у больных с альбинизмом. А. Farahi и соавт. [13] сообщали о хороших результатах хирургического лечения катаракты и имплантации интраокулярной линзы (ИОЛ) в сочетании с использованием экранирующих секторальных иридохрусталиковых колец Morcher у пациентов с глазокожной формой альбинизма. Авторы сделали вывод, что у этих пациентов не только улучшилась острота зрения, но и значительно уменьшились жалобы на светобоязнь после операции. Однако техническая сложность использования отдельных колец из полиметилметакрилата и достаточно высокая проблематичность манипуляций в капсульном мешке для их сближения при данной операции, на наш взгляд, являются

неоспоримыми недостатками данного метода. Помимо вышесказанного, использование колец такого типа подразумевает формирование зрачка диаметром не менее 5 мм, что является недостаточным для диафрагмирующей функции глаза. Также, учитывая геометрические параметры колец Mocher, для их имплантации необходимо выполнить роговичный разрез длиной 3,5 мм, что неминуемо приводит к развитию индуцированного астигматизма. Невозможность применения данного метода хирургического лечения у пациентов, которым замена хрусталика уже была произведена, опять же является отрицательным моментом.

Цель исследования — изучение результатов хирургического лечения с имплантацией искусственной радужки как диафрагмирующего элемента у пациентов с альбинизмом.

Материал и методы

Данная работа базировалась на обследовании и лечении двух пациентов (четыре глаза). Приводим оба клинических наблюдения.

Пациент М. 22 лет, в марте 2008 г. обратился в клинику МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова с предварительным диагнозом: ОУ альбинизм, нистагм, миопия высокой степени, миопический астигматизм, амблиопия. Жалобы на плохое зрение с детства, тяжелую светобоязнь, оптические феномены, горизонтальный нистагм, невозможность освоения специальности по выбору из-за низких зрительных функций.

Данные дооперационного обследования: острота зрения (Vis) OD = 0,02 sph -7,5 cyl -3,0 ax 175 = 0,05; Vis OS = 0,02 sph -7,0 = 0,05. Внутриглазное давление (ВГД): OD — 20 мм рт.ст., OS — 21 мм рт.ст. Периметрия: пороги электрической чувствительности — OD 61, OS 68; электрическая лабильность — OD 28, OS 30. Ультразвуковая биометрия: передняя камера — OD 3,26, OS 3,20; хрусталик — OD 3,50, OS 3,85; длина глаза — OD 26,56, OS 25,18. Тонотография: OD P0 = 19,1, F = 3,16, C = 0,30, P o/c = 68; OS P0 = 16,3, F = 1,97, C = 0,27, P o/c = 64. Ультразвуковая биомикроскопия (УБМ): OD — диаметр хрусталика 8,58, диаметр цилиарной борозды 11,4 мм, глубина передней камеры 2,75, цилиарные отростки в среднем положении, в нижнем, наружном, верхнем сегментах кисты цилиарных отростков, угол передней камеры (УПК) открыт во всех сегментах, глубина задней камеры 0,68; OS — диаметр хрусталика 8,7 мм, глубина передней камеры 2,71, диаметр цилиарной борозды 10,9, цилиарные отростки в среднем положении, УПК открыт во всех сегментах; на 6 часах имеются кисты в зоне иридоцилиарной борозды, на 9 часах в УПК имеется перемычка, на 12 часах кисты цилиарного отростка, волокна цинновой связки сохранены (рис. 1).

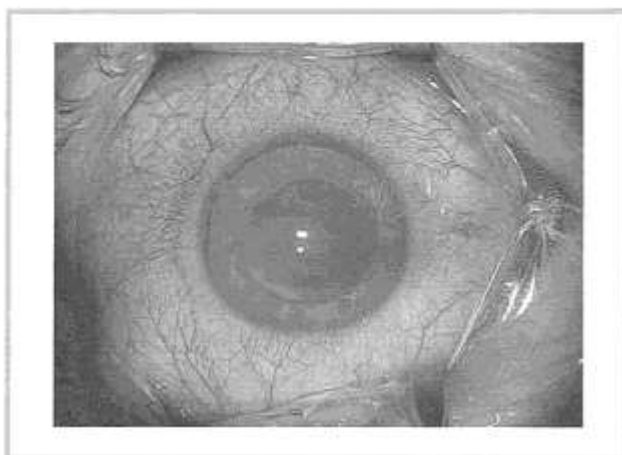


Рис. 1. Фотография глаза пациента М. до начала хирургического лечения.

Fig. 1. Photo of the eye of patient M. before surgical treatment.

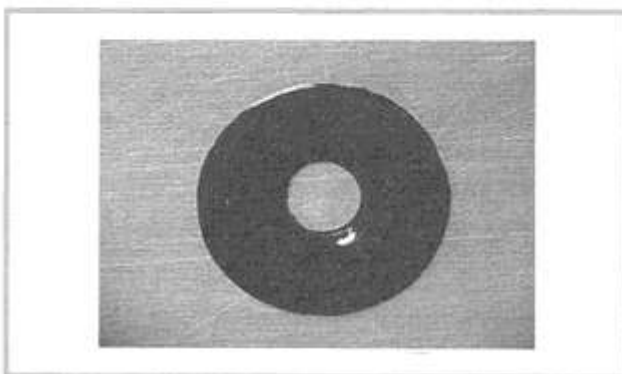


Рис. 2. Искусственная радужка PCA 3.

Fig. 2. Artificial iris RSD 3.

Хирургическое лечение выполнено на обоих глазах с интервалом в 2 мес. Пациенту была проведена микроинвазивная фактоэмульсификация прозрачного хрусталика через чисто роговичный разрез длиной 2,0 мм с последовательной имплантацией ИОЛ (Idea Xcelens; OD +9,0, OS +13,0) и дисковой искусственной радужки в капсульный мешок. Применялась искусственная радужка производства НЭП МНТК «Микрохирургии глаза», монотонно окрашенная, карая, из сополимера коллагена в виде диска диаметром 9,5 мм с центральным зрачковым отверстием 3,2 мм и толщиной 150 мкм (рис. 2).

Имплантация искусственной радужки осуществлялась с применением оригинальной техники visco-инъекции с использованием запатентованного инжектора через монолитный картридж [14].

Импантированная искусственная радужка, располагаясь за собственной радужкой пациента в капсульном мешке, выполняла роль пигментного слоя радужки и была полностью непроницаема для света за пределами 3,2 мм центральной оптической зоны. Клинически в результате имплантации у пациента

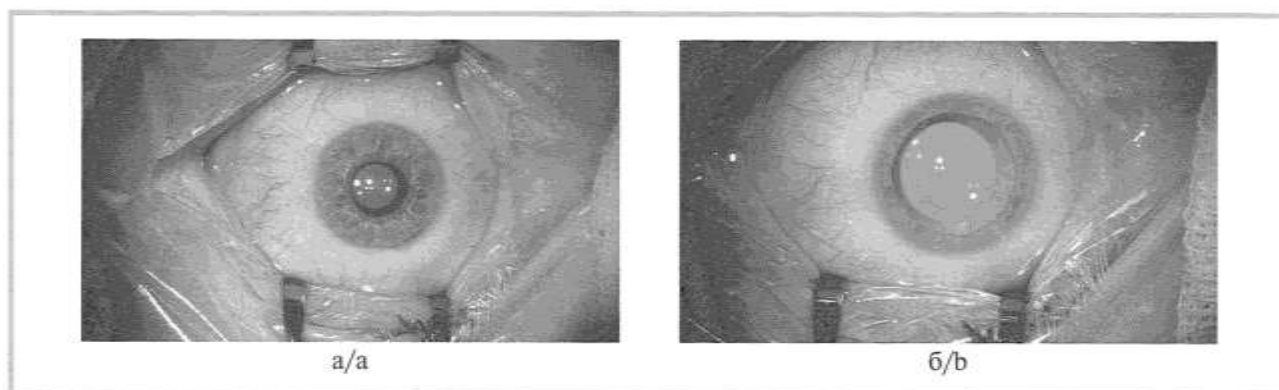


Рис. 3. Фотография глаза пациентки Б. до операции (а) и в начале хирургического вмешательства (б).

Fig. 3. Photo of the eye of patient B. before surgery (a) and at the beginning of surgery (b).

на операционном столе исчезла трансллюминация радужки, а ее собственные структуры приобрели голубой оттенок с ярко выраженными криптами.

Под наблюдением также находилась пациентка Б. 57 лет, которая в июле 2015 г. обратилась в МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова с предварительным диагнозом: OU — аниридия, артификация, горизонтальный нистагм, простой миопический астигматизм, альбинизм. Основные жалобы при поступлении: мучительная светобоязнь, оптические феномены, низкая острота зрения, нистагм (рис. 3, а).

Данные дооперационного обследования: острота зрения Vis OD = 0,1/0,2 cyl -1,75 ax 165 = 0,2 н/к; Vis OS = 0,1/0,2 sph +0,5 cyl -2,5 ax 15 = 0,2 н/к. ВГД: OD — 20 мм рт.ст., OS — 19 мм рт.ст. Периметрия: пороги электрической чувствительности — OD 68, OS 69; электрическая лабильность — OD 29, OS 24.

Компьютерная кератотопография (Tomey, Япония): OU — прямой миопический астигматизм более 2,5 дптр. Биомикроскопия: OU роговица прозрачна, передняя камера глубокая, влага передней камеры прозрачна. Аниридия. OU ИОЛ в правильном положении. OD фиброз задней капсулы хрусталика. OU глазное дно малопигментированное, диск зрительного нерва бледно-розовый, границы четкие, макулярный и фовеолярный рефлексы отсутствуют. Ультразвуковая биометрия: передняя камера — OD 4,10, OS 4,03, длина глаза — OD 22,29, OS 23,32. УБМ: OU ИОЛ в правильном положении в капсульном мешке. Волокна цинновой связки сохранены, но растянуты — имеются единичные разрывы. В верхнем и нижнем сегментах волокна интактно связаны с передней гиаловидной мембраной. Задняя камера 0,45–0,6 мл. Диаметр цилиарной борозды: OD — 12,1 мм вертикальный, 12,4–12,5 мм горизонтальный; OS — 12,5 мм вертикальный, 12,77 мм горизонтальный.

Пациентке выполнена микроинвазивная имплантация искусственной радужки на обоих глазах с интервалом в 3 мес через чисто роговичный разрез длиной 2,0 мм с бесшовной фиксацией в цилиарную борозду над поверхностью ИОЛ, расположенной

в фиброзированном капсульном мешке. Применялся имплантат из гидрофобного монокромно окрашенного в серый цвет материала производства компании «Репер НН» (Россия) модели Н0 без оптики, с тремя замкнутыми петлевыми опорными элементами для размещения в цилиарной борозде, с диаметром зрачка 3,2 мм и толщиной 150 мкм (рис. 3, б).

В результате у пациентки на операционном столе после имплантации искусственной радужки проявились структуры крипт собственной радужки, цвет которой стал серым, а также исчезла трансллюминация.

Ведение обоих пациентов в силу выполнения рутинного хирургического приема через микроразрез не имело отличий от ведения пациентов после стандартной хирургии хрусталика. В послеоперационном периоде применялись: капельно антибиотик в течение 1 нед по одной капле 4 раза в день, стероид в течение 2 нед по одной капле 4 раза в день и нестероидный противовоспалительный препарат по одной капле 2 раза в день в течение 60 дней. Хирургическое вмешательство и послеоперационный период во всех случаях (четыре глаза) прошел без осложнений. Срок наблюдения пациентов составил 12 и 5 лет соответственно.

Результаты и обсуждение

На 3-и сутки после операции острота зрения пациента М. составляла: Vis OD 0,07/0,1 sph +1,0 cyl -3,5 ax 180 = 0,1 н/к OS = 0,07 н/к. Тonoграфия: OD P0 = 19,1, F = 3,16, C = 0,30, Po/c = 68; OS P0 = 12,3, F = 0,89, C = 0,40, Po/c = 31. УБМ: OU ИОЛ и искусственная радужка в правильном положении. ЭФИ: Пороги электрической чувствительности — OD 69, OS 66, электрическая лабильность — OD 27, OS 29. Vis через 1 год после операции OD = 0,2 н/к, OS = 0,2 н/к (рис. 4).

Vis на 3-и сутки после имплантации искусственной радужки пациентке Б.: OD = 0,1 cyl -1,0 ax 155 = 0,2; OS = 0,2. Vis через 3 мес после хирургиче-

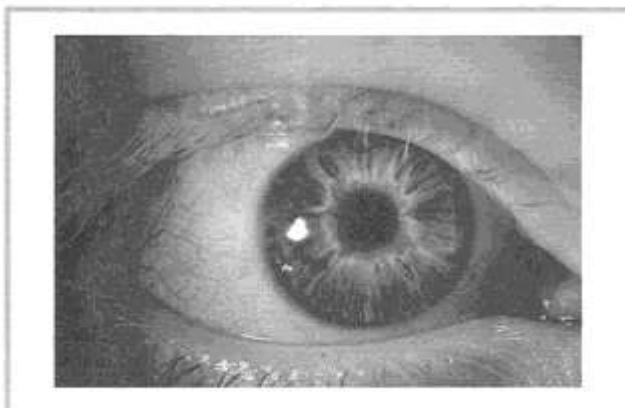


Рис. 4. Фотография правого глаза пациентки Б. после операции.
Fig. 4. Photo of the right eye of patient B. after surgery.

ского вмешательства: OD = 0,1 sph –0,5 cyl –0,5 ax 165 = 0,2; OS = 0,2. Vis через 4 года после операции: OD 0,16 sph +0,75 cyl –1,0 ax 155 = 0,2; OS 0,16 sph +0,75 cyl –1,0 ax 15 = 0,2. ВГД: OD = 17,0, OS = 18,0. УБМ: OU ИОЛ и искусственная радужка в правильном положении (рис. 5).

У обоих пациентов исчезли жалобы на светобоязнь и оптические феномены. Острота зрения сохранялась без регресса на протяжении всего срока наблюдения. Уровень ВГД и показатели гидродинамики также оставались нормальными в течение всего наблюдения.

Во всех случаях хирургического лечения у пациентов с альбинизмом удалось достичь улучшения зрительных функций без коррекции, которые остаются стабильными на протяжении более чем 5 лет после операции. Помимо этого удалось избавить пациентов от тягостного ощущения светобоязни. Искусственная радужка показала себя как безопасный и эффективный имплант при различных способах фиксации, как внутрикапсульных, так и в область цилиарной борозды. Обе модификации имплантированы через инжектор, хирургическое лечение проведено без наложения швов. Достигнут интересный косметический результат сразу после имплантации искусственной радужки, которая не мешает осмотру глазного дна и проведению оптической когерентной томографии. Хирургическое лечение пациентов с альбинизмом с использованием искусственной радужки позволило скорректировать аметропию, избавить больных от светобоязни и улучшить косметические показатели.

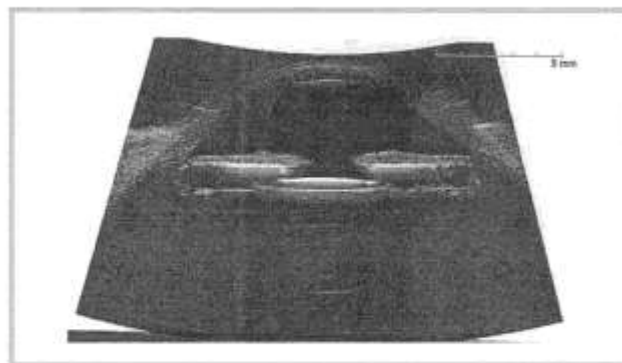


Рис. 5. Положение искусственной радужки после операции по результату УБМ.
Fig. 5. Ultrasound biomicroscopy image of the position of the artificial iris after surgery.

Выводы

1. Хирургическое вмешательство на глазах у пациентов с глазокожной формой альбинизма позволяет избавиться их от засветов, одновременно улучшив показатели остроты зрения без коррекции, а также достичь выраженного косметического эффекта.

2. У пациентов с глазокожной формой альбинизма возможно безопасное и эффективное применение искусственной радужки с различными способами фиксации (внутрикапсульной и в область цилиарной борозды).

3. У таких пациентов возможно также проведение микроинвазивной факоэмульсификации хрусталика и имплантации искусственной радужки с применением инжекторной техники через разрез, длина которого не превышает 2 мм.

4. Длительные сроки послеоперационного наблюдения пациентов с глазокожной формой альбинизма на протяжении не менее 5 лет показали отсутствие регресса достигнутых результатов.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.С., В.Т.

Сбор и обработка материала: В.Т., Е.С.

Статистическая обработка данных: Н.С., В.Т.

Написание текста: В.Т., Е.С.

Редактирование: Н.С.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kubasch AS, Meurer M. Oculocutaneous and ocular albinism. *Hautarzt*. 2017;68(11):867–875. <https://doi.org/10.1007/s00105-017-4061-x>
2. Grønskov K, Ek J, Brøndum-Nielsen K. Oculocutaneous albinism. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:43. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-2-43>
3. Reato Marçon C, Maia M. Albinism: epidemiology, genetics, cutaneous characterization, psychosocial factors. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2019;94(5):503–520. <https://doi.org/10.1016/j.abd.2019.09.023>

4. Papageorgiou E, McLean RJ, Gottlob I. Nystagmus in Childhood. *Pediatr Neonatol*. 2014;55(5):341-351.
<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2014.02.007>
5. Taylor D, Hoyt CS. *Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 3rd ed. Edinburgh: Elsevier-Saunders; 2005.
6. Salmon JF. Kanski's *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 9th ed. 2020;649-651.
7. Levin AV, Stroh E. Albinism for the busy clinician. *J AAPOS*. 2011;15(1):59-66.
<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2010.10.012>
8. Kruijt CC, de Wit GC, Bergen AA, Florijn RJ, Schalijs-Delfos NE, van Genderen MM. The Phenotypic Spectrum of Albinism. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1953-1960.
<https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.08.003>
9. Gail Summers C. Albinism: Classification, Clinical Characteristics, and Recent Findings. *Optom Vis Sci*. 2009;86(6):659-662.
<https://doi.org/10.1097/OPX.0b013e3181a5254c>
10. Brucher VC, Heiduschka P, Grenzebach U, Eter N, Biermann J. Distribution of macular ganglion cell layer thickness in foveal hypoplasia: A new diagnostic criterion for ocular albinism. *PLoS One*. 2019;13(11):e0224410.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224410>
11. Lee KA, King RA, Gail Summers C. Stereopsis in patients with albinism: Clinical correlates. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2001;5(2):98-104.
<https://doi.org/10.1067/mpa.2001.112441>
12. Lambert SR, Lyons CL. *Taylor and Hoyt's Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 5th ed. 2017;403-407.
13. Farahi A, Hashemi H, Mehravan S. Combined cataract surgery and aniridia ring implantation in oculocutaneous albinism. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(11):2438-2443.
<https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.05.037>
14. Патент РФ на полезную модель №166855 U1 от 10.12.16. Соболев Н.П. Латыпов И.В. *Инжектор для имплантации искусственной радужки глаза*. Ссылка активна на 11.08.20.
Patent RF na poleznuju model' No.166855 U1 ot 10.12.16. Sobolev NP, Latypov IV. *Inzhektor dlja implantacii iskusstvennoj raduzhki glaza*. Available at 11.08.2020. (In Russ).
https://yandex.ru/patents/doc/RU166855U1_20161210

Поступила 18.08.2020

Received 18.08.2020

Принята к печати 07.10.2020

Accepted 07.10.2020

Коррекция аметропий с помощью заднекамерных факичных интраокулярных линз

© В.В. ТЕПЛОВДСКАЯ¹, Н.П. СОБОЛЕВ¹, Н.А. МОРИНА¹, А.С. ЖУРАВЛЕВ¹, Е.П. СУДАКОВА²

¹ФГАУ «НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия;

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

РЕЗЮМЕ

Имплантация заднекамерных факичных интраокулярных линз является широко распространенным и часто используемым способом рефракционной хирургии, применяемым для коррекции миопии средней и высокой степени, когда невозможно проведение лазерной абляции роговицы. В представленном исследовании проанализированы преимущества и недостатки этой технологии на основании данных литературы.

Ключевые слова: факичная интраокулярная линза, рефракционная хирургия, миопия высокой степени.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тепловдская В.В. — e-mail: v.teplovodskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0546-8433>

Соболев Н.П. — e-mail: viko67@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3413-1458>

Морина Н.А. — e-mail: morinan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4232-1622>

Журавлев А.С. — e-mail: zhuravlevalexey96@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6306-0428>

Судакowa Е.П. — e-mail: kate.sudakova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5654-5411>

Автор, ответственный за переписку: Морина Н.А. — e-mail: morinan@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тепловдская В.В., Соболев Н.П., Морина Н.А., Журавлев А.С., Судакowa Е.П. Коррекция аметропий с помощью заднекамерных факичных интраокулярных линз. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):64–70. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801164>

Correction of ametropia with posterior chamber phakic intraocular lens

© V.V. TEPOVODSKAYA¹, N.P. SOBOLEV¹, N.A. MORINA¹, A.S. ZHURAVLEV¹, E.P. SUDAKOVA²

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

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

ABSTRACT

Posterior chamber phakic intraocular lens (PIOL) implantation is a widely accepted and performed refractive surgery for correction of moderate and high myopia used when corneal laser ablation procedures are not suitable. This paper analyzes literature data to reveal the advantages and limitations of the technology.

Keywords: phakic intraocular lens, refractive surgery, high myopia.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Teplodvskaya V.V. — e-mail: v.teplovodskaya@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0002-0546-8433>

Sobolev N.P. — e-mail: viko67@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-3413-1458>

Morina N.A. — e-mail: morinan@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4232-1622>

Zhuravlev A.S. — e-mail: zhuravlevalexey96@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-6306-0428>

Sudakova E.P. — e-mail: kate.sudakova@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-5654-5411>

Corresponding author: Morina N.A. — e-mail: morinan@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Teplodvskaya V.V., Sobolev N.P., Morina N.A., Zhuravlev A.S., Sudakova E.P. Correction of ametropia with posterior chamber phakic intraocular lens. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):64–70. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801164>

Имплантация факичных интраокулярных линз (ФИОЛ), кераторефракционные вмешательства (фоторефракционная кератэктомия, лазерный *in situ* кератомилез, лазерный эпителиальный кератомилез, удаление лентикулы через малый разрез) и рефрак-

ционная замена хрусталика являются методами выбора при хирургическом лечении миопии [1].

Имплантация ФИОЛ обладает рядом преимуществ, к числу которых относятся точность и предсказуемость рефракционного результата, до-

стижение высокой остроты зрения на фоне сохранной аккомодации.

Пионером факичной коррекции является В. Strampelli, который в 1953 г. первым имплантировал фИОЛ в переднюю камеру глаза. Из-за несовершенства конструкции и технологии производства линз в то время наблюдался большой процент послеоперационных осложнений, таких как эпителиально-эндотелиальная дистрофия (у 70% пациентов), иридоциклит (у 40%), гифема (у 35%), повышение уровня внутриглазного давления (ВГД) (у 35%) [2].

В 1987 г. была представлена линза ZB из полиметилметакрилата (ПММА) с опорными элементами в форме буквы Z, которая фиксировалась в области угла передней камеры в четырех точках. При использовании этого вида линз также наблюдалось много послеоперационных осложнений.

Следующим шагом стало появление гибких моделей линз. Несмотря на хорошие рефракционные результаты имплантации таких моделей, прогрессирующее снижение количества эндотелиальных клеток в отдаленном послеоперационном периоде привело к отзыву и снятию таких моделей линз с производства, а также эксплантации линз Cachet в 2,7% случаев [3].

Применение фИОЛ с фиксацией за радужку началось с линзы Binkhorst (1973), гаптика которой состояла из четырех петель: две петли находились под радужкой и две — над радужкой (ирис-клип-линза) [4]. В 1986 г. была выпущена факичная линза Verisyse (Artisan), выполненная из гидрофобного ПММА. В последующем создана гибкая модель, оптическая часть которой состоит из силикона, а опорные элементы — из ПММА, что позволило уменьшить размер операционного доступа [5].

Идея создания заднекамерных фИОЛ была предложена в 1985 г. группой авторов под руководством академика С.Н. Федорова. Благодаря своей форме первая заднекамерная модель, изготовленная из силикона, получила название «Гриб» [6]. Эта модель полностью не погружалась в заднюю камеру глаза: опорные элементы располагались в задней камере на хрусталике, в то время как оптический компонент выступал в зрачковую область и переднюю камеру глаза. Эта фИОЛ прошла путь модернизации и стала изготавливаться из коллагена [7, 8].

В 1987 г. предложена силиконовая линза без точек фиксации — PRL (Carl Zeiss Meditec, Германия). Третье поколение таких линз в глазу окружено водной прослойкой благодаря применению гидрофобного силикона. Эта прослойка позволяет линзе располагаться в задней камере, не оказывая давления на цилиарное тело, не контактируя с радужкой и хрусталиком и не препятствуя оттоку внутриглазной жидкости [9].

Производством отечественных фИОЛ — РСК-1, РСК-3, РСК-1(3) — занимается ООО «Научно-экс-

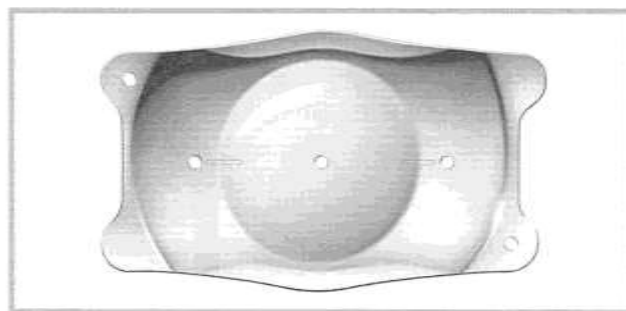


Рис. 1. Факичная ИОЛ Visian ICL V4c (STAAR Surgical, США).

Fig. 1. Phakic IOL Visian ICL V4c («STAAR Surgical Company», USA).

периментальное производство Микрохирургия глаза» ФГАУ «НМИЦ "МНТК "Микрохирургия глаза" им. акад. С.Н. Федорова». Первые в России имплантации заднекамерных фИОЛ, выполненных из сополимера коллагена, провели в 1994—1996 гг. В.К. Зуев и Э.Р. Туманян. В настоящее время предложена усовершенствованная модель этой ИОЛ — фИОЛ-3. Эта линза изготовлена из гидрофильного материала Contamac CI26 с содержанием воды 26% и коэффициентом преломления 1,46. Конструктивные особенности фИОЛ-3 предполагают возможность ее приспособления за счет наличия послабляющих отверстий в гаптической части к размеру цилиарной борозды на 0,5—1 мм меньше линейного размера самой линзы [10].

Другая группа российских авторов (С.Н. Багров, Л.И. Балашевич, А.Г. Радченко и др.) предложила в 2001 г. фИОЛ РСК-1(3), которая имеет три опорных элемента и центральное отверстие в оптическом центре линзы.

На данный момент в Российской Федерации зарегистрированы иностранные заднекамерные фИОЛ: Visian ICL (STAAR Surgical, США) (рис. 1) и IPCL (Care Group, Индия) (рис. 2).

IPCL (Care Group, Индия) представляет собой гидрофильную акриловую цельную заднекамерную фИОЛ (см. рис. 2). Доставка фИОЛ осуществляется через разрез роговицы длиной 2,8 мм. Конструкция включает шесть гаптических элементов для повышения стабильности, два отверстия в периферической части линзы в верхней зоне и четыре отверстия вне оптической зоны для облегчения загрузки в картридж и разворачивания внутри глаза (передняя сторона линзы обращена вверх) (рис. 3). Модель V 2.0 имеет дополнительное центральное коническое отверстие (380 мкм), предназначенное для минимизации рассеяния и бликов, а также для облегчения центровки и циркуляции водянистой влаги. Иридэктомия при имплантации IPCL модели V2.0 не требуется. Линза асферичная, корригирует близорукость от $-1,00$ до $-30,00$ дптр., гиперметропию от $+1,0$ до $+15,0$ дптр. Общая длина линзы — от 11,0 до 14,00 мм (с шагом 0,25 мм). Есть



Рис. 2. Факичная ИОЛ IPCL V2.0 (Care Group, Индия).
Fig. 2. Phakic IOL IPCL V2.0 («Care Group», India).

возможность коррекции астигматизма (<https://caregroupiol.com/products/phakic-lenses/ipcl/>).

Visian ICL (STAAR Surgical) (см. рис. 1) является наиболее часто имплантируемой заднекамерной ФИОЛ для коррекции миопии в диапазоне от $-3,0$ до $-23,0$ дптр. [11]. Это прямоугольный моноблок, изготовленный из коллamera и доступный в четырех диаметрах (12,1; 12,6; 13,2 и 13,7 мм), с изменяемой оптической зоной в зависимости от оптической силы (от 4,65 до 5,8 мм для отрицательных линз и 5,5 мм для положительных линз). ФИОЛ имплантируется через разрез шириной 3,2 мм. После доставки в переднюю камеру четыре подножки линзы заправляются под радужную оболочку в борозду [12]. При имплантации модели V4b требуется иридэктомия. Модель V4c, разработанная в 2011 г., имеет центральное отверстие (0,36 мм) в дополнение к двум другим отверстиям вне оптической зоны. Тем самым облегчаются циркуляция жидкости и удаление офтальмологических вискоэластичных растворов во время операции [13]. Это также помогает поддерживать питание хрусталика [14]. В ходе исследования было показано, что 94,33% пациентов не замечают наличие центрального отверстия: оно не вызывает зрительных нарушений [15].

Основными показаниями для имплантации ФИОЛ являются: возраст старше 21 года, стабильная рефракция глаза, достаточное количество эндотелиальных клеток роговицы, достаточная глубина передней камеры, прозрачный хрусталик, противопоказания к проведению кераторефракционных вмешательств, отсутствие глазной патологии (скомпрометированный роговичный эндотелий, ирит, атрофия радужки, рубец радужки, глаукома и заболевания сетчатки) [12].

К противопоказаниям для имплантации ФИОЛ Visian относятся: глубина передней камеры $< 3,0$ мм, угол передней камеры < 2 степени, определенный

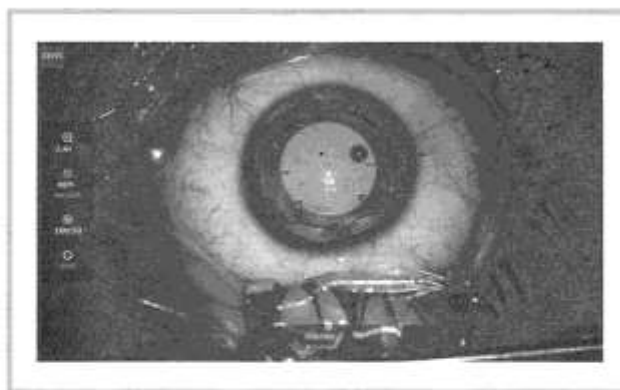


Рис. 3. Успешно имплантированная факичная ИОЛ.
Fig. 3. Successfully implanted phakic IOL.

при помощи гониоскопии, беременность или кормление грудью, снижение плотности эндотелиальных клеток [16].

Преимуществами имплантации ФИОЛ считаются отличные рефракционные результаты, сохранение аккомодации, быстрая визуальная реабилитация и возможность сочетать этот метод с рефракционными вмешательствами на роговице [17]. По сравнению с лазерной хирургией имплантация ФИОЛ вызывает значительно меньшее количество аберраций высшего порядка и не снижает контрастную чувствительность, как это происходит при лазерном кератомилезе (LASIK) [18].

Эффективность и стабильность результатов

В ходе сравнительного анализа линзы ICL с центральным отверстием и IPCL первого поколения было установлено, что среднее значение максимально скорректированной остроты зрения спустя год наблюдения в обеих группах равнялось нулю по системе LogMAR (1,0 по таблице Сивцева—Головина). В группе IPCL спустя год наблюдения в 66,38% случаев не было изменений максимально скорректированной остроты зрения по сравнению с дооперационным периодом, в 31,09% случаев было отмечено улучшение зрения на одну строку и более, в то время как у 2,52% пациентов отмечалось снижение на одну строку и более. В группе ICL результаты были получены в 67; 26,1 и 6,89% случаев соответственно ($p=0,138$). Средняя некорректированная острота зрения после имплантации линзы IPCL составила 0,1 по системе LogMAR (0,8 по таблице Сивцева—Головина), а в группе ICL — 0 ($p=0,051$). Спустя год после имплантации линзы IPCL в 89,92 и 95,8% случаев рефракция находилась в пределах 0,5 и 1,0 дптр от целевой соответственно. В группе ICL были получены результаты в 94,09 и 96,06% случаев соответственно ($p=0,169$ и $p=0,909$) [19].

Высота свода

Высота свода — это расстояние между задней поверхностью ФИОЛ и передней поверхностью хрусталика. Этот показатель зависит от диаметра линзы, выбор которой основан на диаметре цилиарной борозды. Согласно метаанализу М. Packer [20] нижняя граница безопасной высоты свода составляет 50–250 мкм, верхняя — 1000 мкм при нормальной структуре и функциях передней камеры глаза. В рекомендациях STAAR Surgical идеальная высота свода равна 250–500 мкм. Высота свода за пределами безопасного диапазона является фактором риска развития таких осложнений, как зрачковый блок, дисперсия пигмента при избыточной высоте свода и передняя субкапсулярная катаракта при недостаточной высоте свода. Выявление точных границ безопасной высоты является затруднительным, поскольку осложнения развиваются только в определенном проценте случаев выхода за пределы безопасного диапазона.

При имплантации линзы IPCL высота свода имела тенденцию к снижению — с $626,66 \pm 188,98$ мкм в первый месяц до $540,22 \pm 210,76$ мкм к третьему году наблюдения. В другом исследовании при использовании линз IPCL V2.0 высота свода на следующий день после операции и на протяжении 6 мес наблюдения оставалась неизменной и составляла в среднем $541,71 \pm 117,67$ мкм [21, 22].

В ходе метаанализа, направленного на изучение безопасности линзы ICL четвертого поколения, было установлено, что в 16% случаев высота свода была меньше 250 мкм, а в 0,4% — больше 1000 мкм [20]. G. Schmidinger и соавт. [23] в ходе исследования линз ICL V3 и V4 выявили, что у пациентов с передней субкапсулярной катарактой, потребовавшей удаления линзы и помутневшего хрусталика, центральная высота свода была статистически значимо меньше. Согласно их данным на момент появления катаракты высота свода линз составляла 216 ± 104 мкм, а на момент оперативного вмешательства с целью удаления помутневшего хрусталика — 98 ± 100 мкм.

Авторами описано также постепенное уменьшение высоты свода на 28 мкм в год, которое авторы связывают с увеличением толщины хрусталика. H.S. Maeng и соавт. [24] провели ретроспективный анализ имплантации линз ICL и обнаружили, что катаракта развивалась только в 30,8% глаз с высотой свода менее 250 мкм. Средний период наблюдения с момента проведения операции до развития катаракты составил 18,7 мес.

Осложнения

Снижение плотности эндотелиальных клеток

К снижению плотности эндотелиальных клеток приводят две причины: прямая хирургическая травма в раннем послеоперационном периоде и ремодели-

рование роговицы в отдаленном послеоперационном периоде [25]. Потеря эндотелиальных клеток роговицы, составляющая 0,6% в год, является физиологической [26]. Анализируя 21 исследование, включающее в общей сложности данные по 1476 глазам, со средним периодом наблюдения 14,7 мес, М. Packer пришел к выводу, что средняя потеря эндотелиальных клеток составила 2,6% [27]. При сравнении модели ICL с центральным отверстием с моделями прошлых поколений статистически значимой разницы в динамике изменения плотности эндотелия на протяжении 5 лет наблюдения выявлено не было [28]. При использовании линзы IPCL были получены похожие результаты: снижение плотности эндотелиальных клеток в течение первого года наблюдения составило $2,01 \pm 4,12\%$ [29], а по данным других авторов [21] (30 глаз) в сумме за 3 года наблюдения оно составило $9,73 \pm 6,72\%$. Уменьшение плотности эндотелиальных клеток на протяжении 6 мес после имплантации линзы IPCL второго поколения (с центральным отверстием) составило 2,9%, что не отличается от такового при использовании других моделей [22].

Развитие катаракты

Раннее развитие катаракты связано с интраоперационной травмой хрусталика. Позднее развитие катаракты наиболее вероятно связано с постоянным или эпизодическим контактом задней поверхности ФИОЛ с хрусталиком, формированием хронического субклинического воспаления из-за наличия механического воздействия (трения) линзы с радужкой и цилиарной бороздой, нарушением поступления питательных веществ к хрусталику из водянистой влаги [30, 31]. Последнее объясняет меньшую частоту формирования катаракты при использовании линз с центральным отверстием, однако такие результаты могут быть обусловлены отсутствием большого объема клинических данных с длительным периодом наблюдения для нового поколения линз.

В целом частота развития катаракты при имплантации заднекамерных ФИОЛ выше, чем при применении переднекамерных ФИОЛ и ФИОЛ с ирис-фиксацией (9,60; 1,29 и 1,11% соответственно) [32].

В ходе метаанализа, выполненного L.J. Chen и соавт. [32], было установлено, что после имплантации заднекамерных ФИОЛ катаракта сформировалась в 223 (18%) случаях из 1210. В подавляющем большинстве случаев выявленная катаракта была передней субкапсулярной. Частота развития катаракты при применении линзы ICL третьего или четвертого поколения составляет 8,5% (период наблюдения составил 3 года), при применении модели с центральным отверстием — 0,49% (период наблюдения 13 мес) [27]. При имплантации линзы IPCL первого поколения отмечено формирование клинически незначимой катаракты в 2,2–3,3% случаев (период наблюдения 1–3 года) [21, 29]. В ходе исследований

линзы IPCL второго поколения случаев развития катаракты не зарегистрировано (период наблюдения 6 мес) [22]. Помутнения хрусталика после имплантации ФИОЛ в большинстве случаев не прогрессируют и редко приводят к снижению остроты зрения [30]. Однако в небольшом числе случаев (до 1,8%) сформировавшаяся катаракта прогрессирует, что требует эксплантации ФИОЛ, фактоэмульсификации хрусталика с имплантацией ИОЛ в капсульный мешок [32].

Также стоит отметить роль хирургической техники в формировании катаракты. G. Steinwender и соавт. [33] наблюдали в 11 глазах 8 пациентов через 1 день после операции после имплантации линз Visian V4c с центральным отверстием помутнение белого цвета под передней капсулой хрусталика. Исключив все другие возможные причины, они пришли к выводу, что развитие катаракты связано с применением форсированной ирригации над центральным отверстием, в результате чего поток сбалансированного солевого раствора, проходя через центральный порт, создает турбулентность между задней поверхностью ФИОЛ и передней поверхностью хрусталика. Турбулентный поток сбалансированного солевого раствора может задерживаться неподвижной капсулой, что приводит к субкапсулярной травматической катаракте, вызванной сопротивлением трения. После изменения техники хирургии (отсутствие форсированной ирригации над центральным отверстием или применение бимануальной ирригации/аспирации через парацентезы) случаев развития катаракты зафиксировано не было.

Дисперсия пигмента

При помощи ультразвуковой биометрии был установлен контакт между задней поверхностью радужки и заднекамерной ФИОЛ [34]. Одним из последствий такого контакта является дисперсия пигмента радужки с последующей аккумуляцией в углу передней камеры, что может быть фактором риска развития глаукомы. Некоторыми авторами были обнаружены незначительные изменения ВГД при дисперсии пигмента (1,5 мм рт.ст. на протяжении 3 лет наблюдения) либо изменений ВГД вовсе не наблюдалось [35, 36]. При имплантации линзы IPCL в 6,6% случаев потребовалась медикаментозная терапия для нормализации ВГД [21]. Другие авторы описывают случай развития вторичной пигментной глаукомы после имплантации линзы ICL (Visian ICL, Staar Inc., США) спустя 8 лет после имплантации ФИОЛ. При проведении ультразвуковой биомикроскопии выявлен прямой контакт ФИОЛ с задней поверхностью радужки на обоих глазах [37].

Глаукома со зрачковым блоком

Наличие ФИОЛ в глазу может обуславливать перемещение радужки вперед с формированием глаукомы со зрачковым блоком особенно в глазах с неглу-

бокой передней камерой [30, 38]. Для предотвращения развития такого осложнения при использовании моделей без центрального отверстия рекомендовано выполнение иридэктомии в предоперационном периоде. В ходе клинических испытаний линзы ICL было выявлено 17 случаев развития зрачкового блока, что составило 3,2% от общего количества имплантаций. Во всех случаях осложнение было устранено выполнением иридэктомии с применением YAG:Nd-лазера. На данный момент описан лишь один случай формирования зрачкового блока при использовании линз нового поколения с центральным отверстием, что может быть связано либо с более удачной конструкцией линзы, либо с недостаточным периодом наблюдения на данный момент [27].

Изменение внутриглазного давления

S. Almalki и соавт. [39] выделяют следующие возможные причины повышения ВГД после имплантации ФИОЛ: наличие остатков вязкоэластичных растворов в первый день после операции; применение стероидных препаратов через 2–4 нед после операции. Также повышение ВГД может быть связано с закрытием угла передней камеры или зрачковым блоком. В данном исследовании наиболее часто встречалось стероид-индуцированное и связанное с наличием остатков вязкоэластичных растворов повышение ВГД.

Для предотвращения развития зрачкового блока на глазах с ФИОЛ без центрального отверстия требуется выполнение иридэктомии до или во время операции. Однако это может вызывать такие осложнения, как ирит, внутриглазное кровоизлияние, повышение ВГД, формирование синехий, повреждение связок хрусталика и декомпенсация роговицы. В некоторых случаях периферические иридэктомии могут вызывать дисфотопсии. Таким образом, наличие центрального отверстия ФИОЛ позволяет избежать подобных осложнений [40].

В клинических исследованиях линзы IPCL первого поколения с периодом наблюдения 3 года ($n=30$) повышение ВГД до $30,34 \pm 0,58$ мм рт.ст. наблюдалось в 2,23% случаев, авторы связывали такое состояние с применением стероидных капель в послеоперационном периоде. Только в одном случае (0,74%) потребовалась дополнительная иридэктомия, в остальных случаях отмена стероидных капель и применение антиглаукомных медикаментов позволили нормализовать ВГД [21]. При сравнении ВГД при имплантации ФИОЛ V4b с двумя периферическими иридэктомиями и ФИОЛ V4c без выполнения иридэктомий не было выявлено статистически значимых различий между группами в течение всего периода наблюдения (3 мес) [41].

В ходе наблюдения за глазами с имплантированной линзой ICL с центральным отверстием случаев повышения ВГД >30 мм рт.ст. не отмечалось, повышенные давления носило кратковременный характер [40].

В 74,1% случаев ВГД не отличалось от предоперационного либо имело тенденцию к незначительному снижению [27]. При использовании линзы IPCL второго поколения статистически значимых различий в значениях ВГД до и после операции выявлено не было [22]. По данным К.Б. Першина и соавт. [42], на двух глазах (5,6%) в группе ICL отмечено транзитное повышение ВГД, купированное после инстилляций гипотензивных препаратов. В долгосрочном периоде случаев значимого увеличения ВГД не выявлено (112 глаз). Только в одном исследовании описываются случаи развития зрачкового блока у пациентов с ФИОЛ с центральным отверстием в раннем послеоперационном периоде (на четырех глазах) в результате недостаточного вымывания вискоэластичного раствора [41].

Заключение

Имплантация ФИОЛ обладает высокими уровнями безопасности, эффективности и позволяет получать высокие функциональные и рефракционные результаты.

Участие авторов:

Концепция и дизайн: В.В., Н.П., Н.А., А.С., Е.П.

Анализ материала: В.В., Н.П., Н.А., А.С., Е.П.

Написание текста: В.В., Н.П., Н.А., А.С., Е.П.

Редактирование: В.В., Н.П., Н.А., А.С., Е.П.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Bohac M, Pauk Gulic M, Biscovic A, Gabric I. Surgical Correction of Myopia. *Intraocular Lens*. 2020. <https://doi.org/10.5772/intechopen.85644>
- Barraquer J. Anterior chamber plastic lenses. Results of and conclusions from five years' experience. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1959;79:393-424.
- Alcon Field Safety Notice. 06.02.12. Accessed 14.04.2020 https://www.hpra.ie/docs/default-source/field-safety-notice/march-2015/v22058_fsn.pdf?sfvrsn=2
- Nordlohne M. The intraocular implant lens development and results with special reference to the binkhorst lens. *Documenta Ophthalmologica*. 1974; 38(1):1-269. <https://doi.org/10.1007/bf00580982>
- Dick HB, Budo C, Malecize F, et al. Foldable Artiflex phakic intraocular lens for the correction of myopia: two-year follow-up results of a prospective European multicenter study. *Ophthalmology*. 2009;116(4):671-677. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.12.059>
- Туманян Э.Р. Хирургическая коррекция миопии высокой степени методом имплантации отрицательных ИОЛ в факичный глаз. *Новое в офтальмологии*. 1997;(4):37-44. Туманян Э.Р. Surgical correction of high myopia by implanting negative IOLs into the phakic eye. *Novoe v oftal'mologii*. 1997;(4):37-44. (In Russ.).
- Федоров С.Н., Зуев В.К., Туманян Э.Р., Аль Джума Сухейль. Анализ отдаленных клинико-функциональных результатов имплантации отрицательной ИОЛ при миопии высокой степени. *Офтальмохирургия*. 1993;(2):12-17. Fedorov SN, Zuev VK, Tumanjan ER, Al' Dzhuma Sukheil'. Analysis of long-term clinical and functional results of negative IOL implantation in high myopia. *Oftal'mokhirurgiya*. 1993;(2):12-17. (In Russ.).
- Зуев В.К., Туманян Э.Р., Сороколетов Г.В., Федорова А.А. История развития ФИОЛ в лечении миопии высокой степени. *Офтальмохирургия*. 2018;(4):65-70. Zuev VK, Tumanjan ER, Sorokoletov GV, Fiodorova AA. The history of the FIOl development in the treatment of high myopia. *Oftal'mokhirurgiya*. 2018;(4):65-70. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2018-4-65-70>
- Pérez-Cambrodí RJ, Pliñero DP, Ferrer-Blasco T, Cerviño A, Brautaset R. The posterior chamber phakic refractive lens (PRL): a review. *Eye*. 2013; 27(1):14-21. <https://doi.org/10.1038/eye.2012.235>
- Сороколетов Г.В., Зуев В.К., Туманян Э.Р., Вещикова В.Н. Первый опыт имплантации заднекамерной факичной интраокулярной линзы «ФИОЛ-3» при миопии высокой степени. *Офтальмохирургия*. 2013;(4): 25-29. Sorokoletov GV, Zuev VK, Tumanjan ER, Veshhikova VN. The first experience of high myopia correction by posterior chamber phakic IOL-3 implantation. *Oftal'mokhirurgiya*. 2013;(4):25-29. (In Russ.).
- Colby K, Dana R. Foundations of Corneal Disease. Past, Present and Future. 1st ed. Springer; 2020. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-25335-6>
- Pineda R 2nd, Chauhan T. Phakic Intraocular Lenses and their Special Indications. *J Ophthalmic Vis Res*. 2016;11(4):422-428. <https://doi.org/10.4103/2008-322X.194140>
- Bhandari V, Karandikar S, Reddy JK, Relekar K. Implantable collamer lens V4b and V4c for correction of high myopia. *J Curr Ophthalmol*. 2016;27(3-4):76-81. <https://doi.org/10.1016/j.joco.2016.01.001>
- Kawamorita T, Uozato H, Shimizu K. Fluid dynamics simulation of aqueous humour in a posterior-chamber phakic intraocular lens with a central perforation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2012;250(6):935-939. <https://doi.org/10.1007/s00417-011-1850-2>
- Tang Y, Ye J. Phakic Posterior Chamber Intraocular Lens with a Central Hole in Treating Patients with Moderate to High Myopia: A Meta-Analysis. *J Ophthalmol*. 2019;2019:9496326. <https://doi.org/10.1155/2019/9496326>
- Huang D, Schallhorn SC, Sugar A, et al. Phakic intraocular lens implantation for the correction of myopia: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2244-2258. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.08.018>
- Moya T, Javaloy J, Montés-Micó R, Beltrán J, Muñoz G, Montalbán R. Implantable Collamer Lens for Myopia: Assessment 12 Years After Implantation. *J Refract Surg*. 2015;31(8):548-556. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20150727-05>
- Igarashi A, Kamiya K, Shimizu K, Komatsu M. Visual performance after implantable collamer lens implantation and wavefront-guided laser in situ keratomileusis for high myopia. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):164-70.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.02.001>
- Sachdev GS, Singh S, Ramamurthy S, Rajpal N, Dandapani R. Comparative analysis of clinical outcomes between two types of posterior chamber phakic intraocular lenses for correction of myopia and myopic astigmatism. *Indian J Ophthalmol*. 2019;67(7):1061-1065. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1501_18
- Packer M. Meta-analysis and review: effectiveness, safety, and central port design of the intraocular collamer lens. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1059-1077. <https://doi.org/10.2147/OPTh.S111620>
- Vasavada V, Srivastava S, Vasavada SA, Sudhakar A, Vasavada AR, Vasavada VA. Safety and Efficacy of a New Phakic Posterior Chamber IOL for Correction of Myopia: 3 Years of Follow-up. *J Refract Surg*. 2018;34(12):817-823. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20181105-01>
- Bianchi GR. Initial Results From a New Model of Posterior Chamber Implantable Phakic Contact Lens: IPCL V2.0. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2019;8(2):57-63.
- Schmidinger G, Lackner B, Pich S, Skorpik C. Long-term changes in posterior chamber phakic intraocular collamer lens vaulting in myopic patients. *Ophthalmology*. 2010;117(8):1506-1511. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.013>
- Maeng HS, Chung TY, Lee DH, Chung ES. Risk factor evaluation for cataract development in patients with low vaulting after phakic intraocular lens implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(5):881-885. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.11.037>

25. Edelhauser HF, Sanders DR, Azar R, Lamielle H. Corneal endothelial assessment after ICL implantation. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(3):576-583. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2003.09.047>
26. Bourne WM, Nelson LR, Hodge DO. Central corneal endothelial cell changes over a ten-year period. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:779-782.
27. Packer M. The Implantable Collamer Lens with a central port: review of the literature. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:2427-2438. Published 2018 Nov 27. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S188785>
28. Shimizu K, Kamiya K, Igarashi A, Kobashi H. Long-Term Comparison of Posterior Chamber Phakic Intraocular Lens With and Without a Central Hole (Hole ICL and Conventional ICL) Implantation for Moderate to High Myopia and Myopic Astigmatism: Consort-Compliant Article. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(14):e3270. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003270>
29. Sachdev G, Ramamurthy D. Long-term safety of posterior chamber implantable phakic contact lens for the correction of myopia. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:137-142. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S185304>
30. Kohnen T, Kook D, Morral M, Güell JL. Phakic intraocular lenses: part 2: results and complications. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36(12):2168-2194. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.10.007>
31. Kocová H, Vlková E, Michalcová L, Motyka O. Implantation of posterior chamber phakic intraocular lens for myopia and hyperopia — long-term clinical outcomes. *J Fr Ophthalmol*. 2017;40(3):215-223. <https://doi.org/10.1016/j.jfo.2016.10.009>
32. Chen LJ, Chang YJ, Kuo JC, Rajagopal R, Azar DT. Metaanalysis of cataract development after phakic intraocular lens surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2008;34(7):1181-1200. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2008.03.029>
33. Steinwender G, Varna-Tigka K, Shajari M, Kohnen T. Anterior subcapsular cataract caused by forceful irrigation during implantation of a posterior chamber phakic intraocular lens with a central hole. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(7):969-974. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.03.045>
34. Jiménez-Alfaro I, del Castillo JMB, García-Feijó J, de Bernabé JGG, de la Iglesia JMS. Safety of posterior chamber phakic intraocular lenses for the correction of high myopia: anterior segment changes after posterior chamber phakic intraocular lens implantation. *Ophthalmology*. 2001;108(1):90-99.
35. Menezo JL, Peris-Martínez C, Cisneros AL, Martínez-Costa R. Phakic intraocular lenses to correct high myopia: Adatomed, Staar, and Artisan. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(1):33-44. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2003.11.023>
36. Park SC, Kwun YK, Chung ES, Ahn K, Chung TY. Postoperative astigmatism and axis stability after implantation of the STAAR Toric Implantable Collamer Lens. *J Refract Surg*. 2009;25(5):403-409. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20090422-01>
37. Ye C, Patel CK, Momont AC, Liu Y. Advanced pigment dispersion glaucoma secondary to phakic intraocular collamer lens implant. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2018;10:65-67. <https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2018.01.046>
38. Smallman DS, Probst L, Rafuse PE. Pupillary block glaucoma secondary to posterior chamber phakic intraocular lens implantation for high myopia. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30(4):905-907. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2003.09.019>
39. Almalki S, Abubaker A, Alsabaani NA, Edward DP. Causes of elevated intraocular pressure following implantation of phakic intraocular lenses for myopia. *Int Ophthalmol*. 2016;36(2):259-265. <https://doi.org/10.1007/s10792-015-0112-4>
40. Gonzalez-Lopez F, Bilbao-Calabuig R, Mompean B, et al. Intraocular pressure during the early postoperative period after 100 consecutive implantations of posterior chamber phakic intraocular lenses with a central hole. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(12):1859-1863. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.06.020>
41. Higuera-Esteban A, Ortiz-Gomariz A, Gutiérrez-Ortega R, et al. Intraocular pressure after implantation of the visian implantable collamer lens with CentraFLOW without iridotomy. *Am J Ophthalmol*. 2013;156(4):800-805. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2013.05.018>
42. Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю., Баталина Л.В. Применение факических интраокулярных линз для коррекции миопии. *Точка зрения. Восток—Запад*. 2018;(1):67-69. Pershin KB, Pashinova NF, Cygankov AY, Batalina LV. Phakic intraocular lenses for myopia correction. *Tochka zreniya. Vostok—Zapad*. 2018;(1):67-69. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2018-1-67-69>

Поступила 30.09.2020

Received 30.09.2020

Принята к печати 15.12.2020

Accepted 15.12.2020

Современные возможности офтальмотонометрии при патологических изменениях роговицы

© С.В. ТРУФАНОВ, С.А. МАЛОЖЕН, А.А. АНТОНОВ, М.А. МАКАРОВА

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

РЕЗЮМЕ

Изменение офтальмотонуса оказывает большое влияние на течение различных процессов в тканях глазного яблока. В настоящее время вновь стали актуальными вопросы теории тонометрии и создания моделей, позволяющих оценить влияние различных параметров глаза на величину внутриглазного давления (ВГД). Ряд современных тонометров (Icare, Tono-Pen) удобно и эффективно использовать при измерении ВГД в глазах с поврежденной, неровной или отечной роговицей. Необходимо анализ результатов проведения офтальмотонометрии современными методами в соответствии с данными прямой интракамеральной манометрии при патологических состояниях роговицы и после кератопластики.

Ключевые слова: внутриглазное давление, тонометрия, биомеханика, глаукома, патология роговицы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Труфанов С.В. — e-mail: trufanov05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

Малозжен С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-0534-1536>

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

Макарова М.А. — e-mail: mshut@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3238-2336>

Автор, ответственный за переписку: Макарова М.А. — e-mail: mshut@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Труфанов С.В., Малозжен С.А., Антонов А.А., Макарова М.А. Современные возможности офтальмотонометрии при патологических изменениях роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):71–77. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801171>

Modern capabilities of ophthalmic tonometry in pathologically altered corneas

© S.V. TRUFANOV, S.A. MALOZHEN, A.A. ANTONOV, M.A. MAKAROVA

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Changes in intraocular pressure have great influence on the course of various processes in ocular tissues. Presently, the scientific discussion has returned to the theoretical issues of tonometry and the creation of models that would allow assessing the influence of various ocular parameters on IOP values. Some of the modern tonometers (Icare, Tono-Pen) are convenient and effective when measuring IOP in eyes with damaged, uneven or edematous cornea. It is necessary to analyze the results of ophthalmic tonometry by modern methods in accordance with the data of direct intracameral manometry in pathological conditions of the cornea and after keratoplasty.

Keywords: intraocular pressure, tonometry, biomechanics, glaucoma, corneal pathology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Trufanov S.V. — e-mail: trufanov05@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4360-793X>

Malozhen S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-0534-1536>

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

Makarova M.A. — e-mail: mshut@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-3238-2336>

Corresponding author: Makarova M.A. — e-mail: mshut@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Trufanov SV, Malozhen SA, Antonov AA, Makarova MA. Modern capabilities of ophthalmic tonometry in pathologically altered corneas. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):71–77. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801171>

Основные функции роговицы связаны со светопроведением, светопреломлением и поддержанием формы глазного яблока, а методы оценки функционального состояния роговицы — с анализом

ее структуры, рефракционных и биомеханических свойств [1].

Одним из важных параметров глаза является внутриглазное давление (ВГД), или офтальмотонус

(от греч. *ophthalmos* — глаз и *tonos* — напряжение), которое расправляет глазное яблоко и тем самым удерживает в правильном положении его внутренние оболочки. Оно также защищает глаз от деформации во время движения [2].

Существует довольно широкий круг офтальмологических заболеваний (травмы и воспалительные процессы переднего отрезка глаза, различные формы и виды глауком) и послеоперационных состояний (после кератопластики, кераторефракционных и антиглаукоматозных операций, экстракции катаракты и др.), при которых большое значение имеют тонометрические исследования. Мониторинг офтальмотонуса до и после операции очень важен для выбора тактики лечения [3].

Измерение ВГД при патологии роговицы несколько затруднено в связи с тем, что сама поверхность роговицы, а также ее толщина в большинстве случаев изменены. Как показали многочисленные исследования, наибольшее воздействие на показатели тонометрии имеет толщина центральной части роговицы (центральная толщина роговицы — ЦТР). Так, наличие толстой роговицы приводит к завышению тонометрических данных, в то время как более тонкая роговица, наоборот, их занижает [4].

Существуют следующие виды тонометрии, воздействие которых приводит к деформации фиброзной оболочки: импрессионные (вызывающие вдавление) и аппланационные (приводящие к уплотнению), однако для каждого тонометра характерна индивидуальная погрешность в зависимости от ЦТР, что, в свою очередь, оказывает значительное влияние на точность измерений [5]. Благодаря современным методам изучения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза и новым способам тонометрии, таким как динамическая контурная тонометрия, точечная контурная тонометрия, включая интракамеральную манометрию, стало возможным повышение точности измерения ВГД у указанной категории пациентов.

Структурные особенности биомеханических свойств роговицы

Роговица — это единственная соединительная ткань, которая должна сочетать в себе прочность и почти 100% прозрачность. Уже около ста лет известно, что данные свойства зависят от ряда характерных особенностей ее состава и строения. Основным составляющим компонентом роговицы является вода, на долю которой в норме приходится около 80%. Еще 18% занимает коллаген и около 2% мукополисахариды, белки (альбумин, глобулин), липиды и витамины.

Очевидно, что напряженно-деформированное состояние роговичной ткани определяется, главным

образом, механическими свойствами коллагеновой составляющей, ее особой архитектоникой, конфигурацией, а также молекулярной и биохимической структурой.

Коллагеновые волокна образуются путем агрегации микрофибрилл и отличаются малой растяжимостью и большой прочностью. Приблизительно 70% сухой массы роговицы приходится на коллагеновые волокна, которые организованы в плоские пластинки (ламели). В каждой такой ламели насчитывается около 1000 коллагеновых волокон. Пластинки располагаются от лимба к лимбу практически параллельно поверхности роговицы и ориентированы под определенными углами друг к другу. В центре роговицы расположено около 200 пластинок, причем коэффициент их уплотнения выше в передней части стромы, чем в задней [6]. Передние и средние стромальные пластинки сильно переплетаются, при этом первые из них не только идут параллельно, но и сливаются с боуменовской мембраной [7]. Центральные расположенные задние пластины образуют меньше переплетений ввиду большей степени их гидратации. Следовательно, задние слои стромы роговицы в большей степени подвержены риску их отека, чем передние [8].

Назначение коллагеновых фибрилл состоит в противодействии силе растяжения, обусловленной повышением ВГД, и защите глубже лежащих структур глаза от внешних механических воздействий.

В человеческой роговице диаметр фибрилл не зависит от глубины их расположения и характеризуется относительно постоянной величиной, увеличиваясь по направлению к лимбу, что, вероятно, в сочетании с утолщением роговицы в лимбальной зоне обуславливает различия биомеханических свойств центральной и периферической зон роговицы [9].

Способность поддерживать эластичность и гибкость роговицы непосредственно зависит от количества фибрилл меньшего диаметра, в то время как максимальная прочность отмечается в более широких фибриллах. Возможно, присутствие фибрилл меньшего диаметра вблизи зрительной оси требует более плотного их расположения для обеспечения прозрачности и прочности в более тонкой центральной зоне роговицы. Более мелкие фибриллы в центре роговицы придают большую гибкость, поддерживая, таким образом, целостность ткани и в то же время не исключая риск деформации последней, которая может возникнуть, например, при растирании глаз [10].

В роговице человека содержится большое количество эластических волокон, что обеспечивает спонтанное сокращение ткани в момент снятия нагрузки (силы растяжения). Таким образом, они участвуют в восстановлении прежней формы роговицы после экстраокулярных воздействий, например при проведении аппланационной тонометрии. Помимо кол-

лагеновых и эластических волокон строма роговицы включает внеклеточный (протеогликановый) матрикс, представленный гликозаминогликанами. Данное вещество, окружающее каждое коллагеновое волокно и скрепляющее волокна между собой, имеет такой же коэффициент преломления, как у пластин, и обладает так называемым давлением набухания. Оно составляет около 60 мм рт.ст. и стремится привлечь воду в роговицу. При нормальном функционировании эндотелиального барьера (между стромой и внутриглазной жидкостью передней камеры) и метаболических помп, а также при эффективной работе эпителиального барьера строма поддерживается в относительно дегидратированном состоянии. Это важный фактор прозрачности роговицы [11, 12].

Биомеханические свойства роговицы

Актуальность исследования биомеханических свойств роговицы обусловлена рядом клинических потребностей, связанных с появлением новых методов изучения биомеханики, необходимостью диагностики и мониторинга эктатических заболеваний роговицы, адекватного выбора параметров кераторефракционных операций, правильной интерпретации показателей ВГД и, как следствие, адекватной оценки его уровня и мониторинга возможного развития глаукомного процесса.

Методы изучения биомеханических свойств роговицы разделяют следующим образом: теоретические (математическое моделирование), экспериментальные (изучают биомеханические свойства изолированной роговицы), клинические (применяются *in vivo*) [13].

Для единого понимания биомеханических характеристик глаза эту терминологию целесообразно представить по анатомическому принципу.

Упругость, или эластичность, роговицы (от лат. *elasticus* — «упругий», с др.-греч. ἑλαύνω — «гоню») — это свойство роговичной ткани изменять объем или форму, оказывая сопротивление в ответ на механическое воздействие, и самопроизвольно восстанавливать свои исходные параметры при прекращении данного влияния независимо от времени его приложения.

Вязкость роговицы — сопротивление, оказываемое тканью роговицы, движению отдельных слоев без нарушения связей в структуре, зависимое от времени.

Ригидность, или жесткость, глаза (от лат. *rigidus* — «твердый, оцепенелый») — сопротивление всего глазного яблока изменению формы при внешних воздействиях. Ригидность глаза зависит как от биомеханических свойств структур глаза (склеры, роговицы, хориоидеи, сетчатки и т.д.), так и от их морфологии, а также от объема глазного яблока и ВГД [14].

Первое упоминание о механических свойствах глаза было связано с разработкой офтальмотоно-

метров. Проф. А.Н. Маклаков считал, что «при нормальных условиях индивидуальные колебания в радиусе кривизны роговицы совершенно ничтожны в механическом отношении», не принимая в расчет толщину роговицы [15].

В начале XX века ученые стали исследовать биомеханические свойства роговицы. Множество математических моделей и ряд экспериментальных исследований не могли в достаточной степени соответствовать характеристике роговичной ткани и давали большой разброс показателей.

Предложенный Дж. Фриденвальдом показатель «коэффициент ригидности» давал большую погрешность при отклонении биометрических параметров глаза (толщины и кривизны роговицы) от среднестатистической нормы и зависел от уровня ВГД. Эластотонометрия, разработанная С.Ф. Кальфа, позволяла измерять величину эластоподъема. Ее позиционировали как исследование реакции оболочек глаза, но в основном оценивали роль сосудистого фактора и применяли для диагностики глаукомы. В 1978 г. Л.А. Пинтер доказал, что с помощью эластоподъема можно изучать ригидность глаза, но его практические рекомендации были сформулированы некорректно. Ряд разработанных методик (голографическая интерферометрия, электронная спекл-интерферометрия, метод фотоупругости и др.) не применялись в широкой клинической практике, но способствовали развитию нового этапа в изучении биомеханики роговицы на мировом уровне [16–19].

В последние годы в клинической практике для оценки вязкоэластических свойств роговицы активно используют двунаправленную пневмоаппланацию, выполняемую с помощью прибора Ocular Response Analyzer (ORA) фирмы Reichert (США). Прогибаясь внутрь под воздействием воздушной струи и возвращаясь к первоначальному положению, роговица дважды проходит стадию относительного уплощения, при этом определяется величина давления в обеих точках аппланации. На основании этих данных рассчитываются показатель ВГД, близкий к таковому при тонометрии по Гольдману (Goldmann-Correlated Intraocular Pressure, IOPg), и роговично-компенсированное, т. е. не зависящее от биомеханических свойств роговицы, ВГД (Corneal-Compensated Intraocular Pressure, IOPcc), а также два параметра, отражающих биомеханические свойства роговицы: *фактор резистентности* роговицы (Corneal Resistance Factor, CRF), характеризующий ее упругие свойства и прямо коррелирующий с ее толщиной, и *роговичный гистерезис* (Corneal Hysteresis, CH), который отражает способность роговицы поглощать энергию воздушного импульса, т.е. ее вязкоэластические свойства [20, 21].

В отдельно опубликованных работах имеются сведения, что при ряде патологий, таких как эндотели-

альная дистрофия Фукса [21, 22], кератоконус [21, 23], миопия высокой степени [24], глаукома [21, 25], состояние после кераторефракционных операций [26, 27] и кератопластик [28, 29], наблюдаются изменения биомеханических свойств роговицы, ведущие к снижению показателя СН. Более того, данный показатель играет ключевую роль как в ранней диагностике глаукомы, так и в прогнозировании ее прогрессирования, в том числе на фоне разных методов лечения [30].

Как упоминалось выше, существует выраженная взаимосвязь между CRF и толщиной роговицы [31]. CRF снижен у пациентов с кератоконусом и после лазерного кератомилеза, так же как и толщина роговицы [32]. На фоне ношения контактных линз CRF имеет тенденцию к повышению в прямой корреляции с увеличением толщины роговицы из-за отека [33]. На здоровых глазах также отмечается прямая корреляция этих показателей, тогда как при эндотелиальной дистрофии Фукса выявлена обратная зависимость CRF от толщины роговицы в центре [22].

Известно, что биомеханические свойства роговицы потенциально влияют на точность измерения ВГД. Данные IOPg, как правило, завышены у пациентов с толстой роговицей и занижены у больных с тонкой роговицей [34].

Между толщиной роговицы и ВГД существует нелинейная взаимосвязь, которая может различаться как в здоровых глазах, так и при различной хронической патологии [35]. Биомеханические свойства фиброзной оболочки глаза лучше характеризуют поправку к аппланационной тонометрии [36, 37].

Методы исследования внутриглазного давления

Методы измерения ВГД условно разделяют на аппланационные (предполагающие уплощение контактируемой поверхности) и импрессионные (основанные на вдавливании поверхности в зоне контакта) [38].

Самый простой и общедоступный способ диагностики офтальмотонуса — метод бимануальной пальпации. Данная техника дает ориентировочную, но достаточно информативную оценку ВГД. Степень плотности склеры устанавливается путем надавливания на нее пальцами через верхнее веко.

Современные «роговичные» методики тонометрии предполагают контакт тонометра с центральной — наиболее регулярной по форме — зоной роговицы. При воздействии на периферические участки биомеханический ответ менее стабилен и в большей степени зависит от индивидуальных свойств роговицы и удаленности от центральной зоны [39].

При аппланационной тонометрии возможны два подхода к оценке взаимодействия тонометра с роговицей: использование постоянной массы с измерением зоны аппланации (тонометр Макла-

кова) или определение силы воздействия, необходимой для достижения определенной (заданной) формы поверхности (тонометр Гольдмана, бесконтактный тонометр). В России для измерения ВГД наибольшее распространение получил тонометр Маклакова с грузом массой 10 г [15]. При тонометрии по Гольдману измеряется аппланационная сила, необходимая для создания зоны сплющивания диаметром 3,06 мм (площадью 7,3542 мм²). В зарубежной практике данный метод тонометрии является «золотым стандартом». При бесконтактной пневмотонометрии аппланацию роговицы обеспечивают кратковременным воздушным импульсом, а оптические датчики регистрируют изменение формы роговицы.

Использование контактного тонометра Tonopen XL за счет меньшей поверхности соприкосновения, чем у тонометра Гольдмана, подходит для измерения давления у пациентов с неровной роговицей. Транспальпаторные тонометры (тонометр ТГДц-01 diap) позволяют производить измерения уровня ВГД через верхнее веко у пациентов с патологическими состояниями роговицы [40].

Контурная динамическая тонометрия с помощью прибора Pascal предполагает использование одноразового наконечника, который прикладывают к центру роговицы пациента со слабым постоянным усилием. Уровень ВГД измеряют с помощью пьезодатчика внутри наконечника прибора, при контакте образующего единый контур с роговицей. Датчик генерирует электрический сигнал, пропорциональный ВГД. Отличием от других тонометров является отсутствие аппланации, поэтому свойства роговицы теоретически не влияют на показания прибора, но все же данный процесс измерения ВГД сложен, требует анестезии и более длительного времени измерения [41].

Любые манипуляции, при которых осуществляется даже минимальное воздействие на роговицу, могут оказаться небезопасными для глаза. Так, контакт роговицы с рабочей площадкой тонометра несет риск возникновения микроэрозий с последующим инфицированием. Использование анестетиков, специального красителя и дезинфицирующих препаратов нежелательно при конъюнктивитах и противопоказано при наличии какой-либо патологии роговицы.

В последнее время растет интерес к разработке новых приборов и методов измерения ВГД, обладающих минимальной инвазивностью и не требующих применения анестезии. Принципиально новые методы тонометрии позволяют уменьшить влияние биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза на измеряемые показатели. Точечная контактная тонометрия (серия тонометров Icare, Финляндия) предполагает уменьшение механического воздействия на роговицу за счет быстрого «отскока» миниатюрного наконечника. Малая масса (26,5 мг) и оптимальная скорость (0,3 м/с) перемещения наконечника по-

зволяют определять уровень ВГД практически без изменения формы роговицы [42].

Проведен ряд исследований, в которых сравнивали результаты измерений ВГД с применением Icare и методом тонометрии по Гольдману. В некоторых исследованиях оценивались зависимость результатов тонометрии от ЦТР, ее переносимость и безопасность. Тонометрия с помощью Icare хорошо переносится, не вызывая эпителиальных дефектов роговицы и дискомфорта, и может считаться надежной альтернативой измерению ВГД по Гольдману для пациентов с низким и средним диапазоном значений ВГД. Однако у больных с высокими значениями ВГД данные измерений плохо коррелировали с результатами тонометрии по Гольдману [43]. Ряд иностранных авторов объясняют это большей зависимостью измерений ВГД прибором Icare от ЦТР [41, 43].

Повышение ВГД происходит регулярно после эндотелиальной кератопластики с трансплантацией десцеметовой мембраны (Descemet membrane endothelial keratoplasty, DMEK). В одном из исследований оценивалось влияние ЦТР на ВГД после DMEK. Измерение проводилось с помощью бесконтактной пневматической тонометрии, тонометрии с использованием прибора Icare, аппланационной тонометрии Гольдмана и динамической контурной тонометрии пациентам до операции, а затем через 1 и 3 мес после DMEK. Хотя тонометрия по Гольдману регистрировала приблизительно стабильные значения ВГД, остальные методы имели тенденцию демонстрировать более высокое ВГД после DMEK, чем до оперативного вмешательства. Через 3 мес ВГД, измеренное пневмотонометром и Icare, значительно коррелировало с ЦТР. Тем не менее все методы выявляли повышение ВГД во время последующего послеоперационного наблюдения, что требовало гипотензивной терапии. Таким образом, измерение ВГД до операции и через 3 мес после DMEK следует осуществлять пневмотонометром или с помощью Icare, а непосредственно после DMEK — тонометром Гольдмана [44].

Анализ сравнительных исследований контрольной группы пациентов с нормальными значениями ВГД показал, что результаты измерений с помощью тонометров Icare и Topo-Rep были значительно выше по сравнению с тонометрией по Гольдману. Однако при стандартной средней толщине роговицы использование тонометра Icare или Topo-Rep давало высокую положительную корреляцию с тонометрией по Гольдману. Между их результатами не было весомой разницы [45].

Относительно точное определение истинного ВГД возможно только методом прямой (манометрической) тонометрии с катетеризацией передней камеры глаза. Прочие методы регистрируют показатель тонометрии, или тонометрическое ВГД (Pt).

Поскольку принцип действия большинства тонометров предполагает в различной степени выраженную деформацию роговицы, вариабельность именно ее свойств (ригидности, кривизны и толщины) оказывает влияние на показатель Pt.

Большая серия исследований первой половины XX в. посвящена манометрическому измерению ВГД и изучению его зависимости от кровообращения, иннервации, воздействия физических факторов и химических веществ (лекарств).

В 2016 г. в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» было разработано устройство для прижизненного прямого измерения ВГД в передней камере глаза. Оно отличается от аналогов высокой точностью получаемых результатов (погрешность 0,125 мм рт.ст.), низкой инертностью (обусловлено использованием минимального объема жидкости в системе), высоким временным разрешением (частота измерения 1000 Гц) и удобством использования (компактный эргономичный дизайн) с возможностью online-контроля с последующим анализом полученных данных (специальное программное обеспечение) [46, 47].

Заключение

На сегодняшний день имеется много различных устройств для измерения ВГД. Большинство современных методов офтальмотонометрии (аппланационные, импрессионные и трансфигурационные) являются транскорнеальными, производящими измерение ВГД через роговицу. Поэтому в первую очередь необходимо учитывать биомеханические свойства и толщину роговицы. Появление приборов ORA позволяет осуществлять измерение ВГД с определением и учетом биомеханических показателей. Результаты измерений, выполненных тонометром Icare, показывают приемлемое соответствие по сравнению с использованием тонометрии по Гольдману; метод сопоставим и с контурной динамической тонометрией, которая также дает положительную корреляцию результатов, но является более сложной в исполнении, требует применения анестезии и большего времени измерения.

На основании анализа собранных данных литературы можно утверждать, что измерение ВГД с помощью тонометра Icare является наиболее рациональным методом в клинической практике офтальмолога при изучении состояний после кератопластики.

С учетом многообразия современных методов офтальмотонометрии возникает необходимость выявления наиболее оптимального из них в соответствии с данными прямой интракамеральной манометрии при патологических состояниях роговицы до и после кератопластики.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аветисов С.А., Егорова Г.Б., Митичкина Т.С., Кобзова М.В., Рогова А.А. Клиническое значение современных методов исследования роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(5):22-31. Avetisov SE, Egorova GB, Kobzova MV, Mitichkina TS, Rogova AI. Clinical significance of modern methods of corneal assessment. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(5):22-31. (In Russ.).
2. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. М.: Реал Тайм; 2015. Iomdina EN, Bauer SM, Kotlyar KE. *Biomechanika glaza: teoreticheskie aspekty i klinicheskie prilozheniya* [Biomechanics of the eye: theoretical aspects and clinical applications]. M.: Real Taim; 2015. (In Russ.).
3. Нестеров А.П., Пилетский Г.К., Пилетский Н.Г. Транспальпебральный тонометр для измерения внутриглазного давления. *Вестник офтальмологии*. 2003;119(1):3-5. Nesterov AP, Piletsky GK, Piletsky NG. Transpalpebral tonometer for measuring the intraocular pressure. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2003;119(1):3-5. (In Russ.).
4. Егоров Е.А., Васина М.В. Внутриглазное давление и толщина роговицы. *Глаукома*. 2006;(2):34-36. Egorov EA, Vasina MV. IOP and corneal thickness. *Glaucoma*. 2006;(2):34-36. (In Russ.).
5. Amaral WO, Teixeira RM, Alencar LM, Cronemberger S, Calixto N. Central and peripheral corneal thickness: influence on the iop measurement by Tonopen. *Arg Bras Oftalmol*. 2006;69(1):41-45. <https://doi.org/10.1590/s0004-27492006000100009>
6. Bergmanson JP, Horne J, Doughty MJ, Garcia M, Gondo M. Assessment of the number of lamellae in the central region of the normal human corneal stroma at the resolution of the transmission electron microscope. *Eye Contact Lens*. 2005;31(6):281-287. <https://doi.org/10.1097/01.icl.0000165280.94927.0d>
7. Morishige N, Petroll WM, Nishida T, Kenney MC, Jester JV. Noninvasive corneal stromal collagen imaging using two-photon-generated second-harmonic signals. *J Cataract Refract Surg*. 2006 Nov;32(11):1784-1791. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2006.08.027>
8. Sanchis-Gimeno JA, Lleo-Perez A, Alonso L, Rahlhal MS, Martinez Soriano F. Corneal endothelial cell density decreases with age in emmetropic eyes. *Histol Histopathol*. 2005;20(2):423-427. <https://doi.org/10.14670/HH-20.423>
9. Roberts CJ, Dupps WJ, Downs JC. *Biomechanics of the Eye*. Kugler Publications; 2018.
10. Meek KM. Corneal collagen-its role in maintaining corneal shape and transparency. *Biophys Rev*. 2009;1(2):83-93. <https://doi.org/10.1007/s12551-009-0011-x>
11. Труфанов С.В., Саловарова Е.П. Дисфункция эндотелиального слоя роговицы: этиопатогенез и современные подходы к лечению. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2019;(2):116-119. Trufanov SV, Salovarova EP. Corneal endothelial dysfunction: etiology, pathogenesis, and current treatment approaches. *RMZH. Klinicheskaya oftalmologiya*. 2009;(2):116-119. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-2-116-119>
12. Аветисов С.Э., Черненко Н.А., Сурнина З.В. Анатомо-функциональные особенности и методы исследования нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):102-106. Avetisov SE, Chernenkova NA, Surnina ZV. Anatomical and functional features of corneal nerve fibers and methods of their evaluation. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(6):102-106. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061102>
13. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Исследование влияния биомеханических свойств роговицы на показатели тонометрии. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2009;29(4):30-33. Avetisov SE, Bubnova IA, Antonov AA. The study of the effect of the corneal biomechanical properties on the intraocular pressure measurement. *Bulleten' Sibirskogo otdeleniya Rossijskoj akademii medicinskih nauk*. 2009;29(4):30-33. (In Russ.).
14. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Новиков И.А., Антонов А.А., Сиплиный В.И., Кузнецов А.В. Биометрические параметры фиброзной оболочки и биомеханические показатели. Сообщение 1. Влияние величины переднезадней оси, толщины и кривизны роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2011;127(3):3-5. Avetisov SE, Bubnova IA, Novikov IA, Antonov AA, Sipliviy VI, Kuznetsov AV. Fibrous tunic biomechanics and biometric indices. Report 1. The impact of axial length, thickness and corneal curvature. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2011;127(3):3-5. (In Russ.).
15. Антонов А.А., Карлова Е.В., Брежнев А.Ю., Дорофеев Д.А. Современное состояние офтальмотонометрии. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):100-107. Antonov AA, Karlova EV, Brezhnev AYU, Dorofeev DA. Current state of ophthalmic tonometry. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2020;136(6):100-107. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2020136061100>
16. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Бубнова И.А., Сиплиный В.И., Антонов А.А. Способ прижизненного определения упругих свойств роговицы. Патент РФ на изобретение № 2391951/20.06.2010. Бюл. №17. Ссылка активна на 16.11.20. Avetisov SE, Novikov IA, Bubnova IA, Sipliviy VI, Antonov AA. Intravital evaluation of cornea's elastic characteristics method. Patent RF na izobretenie № 2391951/20.06.2010. Bull. №17. Accessed 16.11.20. (In Russ.). https://yandex.ru/patents/doc/RU2391951C1_20100620
17. Friedenwald JS. Contribution to the theory and practice of tonometry. *Am J Ophthalmol*. 1937;20(10):985-1024. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(37\)90425-2](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(37)90425-2)
18. Jaycock PD, Lobo L, Ibragim J, Tyrer J, Marshall J. Interferometric technique to measure biomechanical changes in the cornea induced by refractive surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):175-184. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.10.038>
19. Grabner G, Eilmsteiner R, Steindl C, Ruckhofer J, Mattioli R, Husinsky W. Dynamic corneal imaging. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):163-174. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.09.042>
20. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Биомеханические свойства роговицы: клиническое значение, методы исследования, возможности систематизации подходов к изучению. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(6):3-7. Avetisov SE, Bubnova IA, Antonov AA. Corneal biomechanics: clinical importance, evaluation, possibilities of systemization of examination approaches. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2010;126(6):3-7 (In Russ.).
21. Luce DA. Determining in vivo biomechanical properties of the cornea with an ocular response analyzer. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31(1):156-162. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.10.044>
22. del Buey MA, Cristobal JA, Ascaso FJ, Lavilla L, Lanchares E. Biomechanical properties of the cornea in Fuchs' corneal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(7):3199-3202. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3312>
23. Kirwan C, O'Malley D, O'Keefe M. Corneal hysteresis and corneal resistance factor in keratoectasia: findings using the Reichert ocular response analyzer. *Ophthalmologica*. 2008;222(5):334-337. <https://doi.org/10.1159/000145333>
24. Shen M, Fan F, Xue A, Wang J, Zhou X, Lu F. Biomechanical properties of the cornea in high myopia. *Vision Res*. 2008;48(21):2167-2171. <https://doi.org/10.1016/j.visres.2008.06.020>
25. Lam A, Chen D, Chiu R, Chui WS. Comparison of IOP measurements between ORA and GAT in normal Chinese. *Optom Vis Sci*. 2007;84(9):909-914. <https://doi.org/10.1097/oxp.0b013e3181559db2>
26. Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Aliy JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2007;33(8):1371-1375. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.04.021>
27. Аветисов С.Э., Тюрина А.А., Сурнина З.В. Состояние нервных волокон роговицы после лазерных кераторефракционных операций. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):112-116. Avetisov SE, Tyurina AA, Surnina ZV. Condition of corneal nerve fibers after laser keratorefractive surgery. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2019;135(1):112-116. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201913501112>
28. Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Бородин Н.В. Результаты применения современных модификаций автоматизированной эндотелиальной кератопластики. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(4):3-11. Mamikonian VR, Trufanov SV, Borodina NV. The results of up-to-date techniques of automated endothelial keratoplasty. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2012;128(4):3-11. (In Russ.).
29. Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Бородин Н.В. Обратная грибовидная кератопластика в хирургическом лечении буллезной кератопатии. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(3):4-11. Mamikonian VR, Trufanov SV, Borodina NV. Top-hat keratoplasty in surgical treatment of bullous keratopathy. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(3):4-11. (In Russ.).

30. Kuryshva N, Parshunina O, Shatalova E, Kiseleva T. Value of Structural and Hemodynamic Parameters for the Early Detection of Primary Open-Angle Glaucoma. *Curr Eye Res.* 2016;42(3):1-7. <https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1184281>
31. Труфанов С.В., Антонов А.А., Маложен С.А., Сипливы В.И. Оценка биомеханических свойств роговицы до и после современных модификаций кератопластики у больных с буллезной кератопатией. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(6):20-25. Trufanov SV, Antonov AA, Malozhen SA, Siplivyy VI. Evaluation of corneal biomechanics before and after up-to-date keratoplasty in patients with bullous keratopathy. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2015;131(6):20-25. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2015131620-25>
32. Ortiz D, Pinero D, Shabayek MH, Arnalich-Montiel F, Aliy JL. Corneal biomechanical properties in normal, post-laser in situ keratomileusis, and keratoconic eyes. *J Cataract Refract Surg.* 2007;33(8):1371-1375. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2007.04.021>
33. Lu F, Yu S, Qu J, Shen M, Wang X, Fang H, Wang J. Central corneal thickness and corneal hysteresis during corneal swelling induced by contact lens wear with eye closure. *Am J Ophthalmol.* 2007;143(4):616-622. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.12.031>
34. Medeiros FA, Weinreb RN. Evaluation of the influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurements using the ocular response analyzer. *J Glaucoma.* 2006;15(5):364-370. <https://doi.org/10.1097/01.jg.00000212268.42606.97>
35. Liu J, Roberts CJ. Influence of corneal biomechanical properties on intraocular pressure measurement: quantitative analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2005;31(1):146-155. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2004.09.031>
36. Маложен С.А., Белоусова Е.В. Современные возможности измерения офтальмотонуса при патологических состояниях после оперативных вмешательств на роговице. *Глаукома.* 2010;(3):55-60. Malozhen SA, Belousova EV. The modern IOP measurement approaches in patients with corneal diseases and after penetrating keratoplasty. *Glaukoma.* 2010;(3):55-60. (In Russ.).
37. Маложен С.А., Белоусова Е.В., Труфанов С.В. Возможности определения внутриглазного давления у пациентов с патологией роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2011;127(4):62-63. Malozhen SA, Belousova EV, Trufanov SV. Options for intraocular pressure measurement in patients with corneal disorders. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2011;127(4):62-63. (In Russ.).
38. Аветисов С.Э., Еричев В.П., Антонов А.А. Транспальпебральная тонометрия: сравнительная оценка. *Глаукома.* 2010;(3):45-48. Avetisov SE, Elichev VP, Antonov AA. Transpalpebral tonometry: a comparative evaluation. *Glaucoma.* 2010;(3):45-48. (In Russ.).
39. Queiros A, Gonzalez-Mejome JM, Fernandes P, Jorge J, Montes-Mico R, Almeida JB, Parafita MA. Technical note: a comparison of central and peripheral intraocular pressure using rebound tonometry. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2007;27(5):506-511. <https://doi.org/10.1111/j.1475-1313.2007.00508.x>
40. Маложен С.А., Антонов А.А., Белоусова Е.В., Бубнова И.А. Сравнительная оценка методов определения внутриглазного давления у пациентов при патологии роговицы. *Глаукома.* 2010;(4):25-28. Malozhen SA, Antonov AA, Belousova EV, Bubnova IA. The comparative analysis of tonometry methods in patients with corneal pathology. *Glaucoma.* 2010;(4):25-28. (In Russ.).
41. Кuryshva Н.И., Печенкина А.А., Гончарова А.С. Методы обследования больных глаукомой в период пандемии COVID-19. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(2):75-83. Kuryshva NI, Pechenkina AA, Goncharova AS. Methods of examination of patients with glaucoma during the COVID-19 pandemic. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2021;137(2):75-83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2021137021>
42. Kontiola AI. A new inductionbased impact method for measuring intraocular pressure. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(2):142-145. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2000.078002142.x>
43. Gao F, Liu X, Zhao Q, Pan Y. Comparison of the iCare rebound tonometer and the Goldmann applanation tonometer. *Exp Ther Med.* 2017;13(5):1912-1916. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.4164>
44. Maier AK, Gundlach E, Pahlitzsch M, Gonnermann J, Corkhill C, Bertelmann E, Jousen AM, Klamann MK, Torun N. Intraocular pressure measurements after descemet membrane endothelial keratoplasty. *J Glaucoma.* 2017;26(3):258-265. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000000593>
45. Galgauskas S, Strupaite R, Strelauskaite E, Asoklis R. Comparison of intraocular pressure measurements with different contact tonometers in young healthy persons. *Int J Ophthalmol.* 2016;9(1):76-80. <https://doi.org/10.18240/ijo.2016.01.13>
46. Аветисов С.Э., Антонов А.А., Вострухин С.В., Аветисов К.С. Измерение давления в передней камере глаза: новое техническое решение и результаты. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(6):4-10. Avetisov SE, Antonov AA, Vostrukhin SV, Avetisov KS. Intraocular pressure measurement inside the anterior chamber: A new technical solution and results. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2016;132(6):4-10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201613264-10>
47. Аветисов С.Э., Антонов А.А., Вострухин С.В. Способ измерения внутриглазного давления у пациентов, перенесших радиальную кератотомию. Патент РФ на изобретение № 2610556/13.02.2017. Бюл. №5. Ссылка активна на 16.11.20. Avetisov SE, Antonov AA, Vostrukhin SV. *Sposob izmereniya vnutriglaznogo davleniya u pacientov, perenessih radial'nyu keratotomiyu. Patent RF na izobretenie № 2610556/13.02.2017. Bull. №5.* Accessed 16.11.20. (In Russ.). https://yandex.ru/patents/doc/RU2610556C1_20170213

Поступила 16.08.2021

Received 16.08.2021

Принята к печати 13.10.2021

Accepted 13.10.2021

История развития и перспективы метода микропериметрии в диагностике патологии макулярной зоны сетчатки и зрительного нерва

© М.С. КРИВОШЕЕВА¹, Е.Э. ИОЙЛЕВА²

¹ГБУЗ МО «Сергиево-Посадская районная больница», Сергиев Посад, Россия;

²ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются этапы развития диагностики функционального состояния сетчатки и зрительного нерва методом микропериметрии на территории Российской Федерации и за рубежом, а также особенности и диагностические перспективы метода микропериметрии в выявлении патологии глазного дна.

Ключевые слова: микропериметрия, поле зрения, средняя светочувствительность, макулярная зона сетчатки, диск зрительного нерва.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Кривошеева М.С. — e-mail: krivosheeva_ms@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1213-4500>

Иойлева Е.Э. — <https://orcid.org/0000-0001-5943-2463>

Автор, ответственный за переписку: Кривошеева М.С. — e-mail: krivosheeva_ms@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Кривошеева М.С., Иойлева Е.Э. История развития и перспективы метода микропериметрии в диагностике патологии макулярной зоны сетчатки и зрительного нерва. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):78–83. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801178>

The history and prospects of the microperimetry method in diagnosis of pathologies of the macular region and the optic nerve

© M.S. KRIVOSHEEVA¹, E.E. IOYLEVA²

¹Sergiev Posad District Hospital, Sergiev Posad, Russia;

²S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Moscow, Russia

ABSTRACT

The article discusses the historical development stages of diagnostics of the functional state of the retina and the optic nerve using microperimetry in the Russian Federation and other countries, as well as the features and diagnostic prospects of the microperimetry method in identifying fundus pathologies.

Keywords: microperimetry, visual field, mean sensitivity, macula, optic nerve head.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Krivosheeva M.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1213-4500>

Ioyleva E.E. — <https://orcid.org/0000-0001-5943-2463>

Corresponding author: Krivosheeva M.S. — e-mail: krivosheeva_ms@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Krivosheeva MS, Ioyleva EE. The history and prospects of the microperimetry method in diagnosis of pathologies of the macular region and the optic nerve. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):78–83. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801178>

Микропериметрия (МП) как метод функциональной диагностики светочувствительности сетчатки в сопоставлении со структурой корреспондирующих участков глазного дна применяется в офтальмологии более 10 лет.

Высокие чувствительность и специфичность данного метода подтверждают его эффективность в вы-

явлении дефектов поля зрения различной локализации. Технические особенности МП позволяют качественно и количественно оценивать не только структурно-функциональные характеристики глазного дна, но и показатели стабильности фиксации.

За последнее десятилетие как в России, так и за рубежом было накоплено немало сведений и результа-

тов применения данного метода при различных заболеваниях сетчатки и зрительного нерва (ЗН). Таким образом, обобщение десятилетнего опыта применения метода МП в офтальмологии и его дальнейших перспектив в рамках обзора литературы является актуальной задачей.

История создания метода микропериметрии

Изначально, в 90-е годы XX в., получение карты светочувствительности сетчатки, интерполированной на корреспондирующие участки глазного дна, проводилось с помощью сканирующего лазерного офтальмоскопа (СЛО). Так F.J. van de Velde и соавт. [1] в 1990 г. использовали СЛО с персональным компьютером для разработки методов статической микропериметрии (МП). В публикации 1997 г. [2] немецкими исследователями было показано, что размер слепого пятна зависит от топографии диска зрительного нерва (ДЗН). Было установлено, что проминирующая назальная часть перипапиллярной сетчатки обладает более низкими показателями светочувствительности по сравнению с височной. Однако данный эффект можно наблюдать лишь при проведении тестирования с использованием стимулов размером Goldmann II и более. По мнению авторов, данные наблюдения могут относиться и к патологическим скотомам.

Тем не менее, по мнению А.Б. Лисочкиной и П.А. Ничипоренко [3], метод, при котором используется СЛО, имеет ряд существенных недостатков: невозможность проведения периметрии «белое на белом» (обследование проводится только в инфракрасном спектре излучения), отсутствие выбора тестирования в ручном режиме с заданными параметрами стратегии. Кроме того, проведение тестирования с помощью СЛО было трудоемким, а диагностическое оборудование дорогим в обслуживании. Таким образом, в XXI в. производство СЛО было прекращено.

В 2005 г. группой европейских ученых был разработан метод МП, при создании которого недостатки, присущие СЛО, были устранены. Новый метод обладает совершенными функциональными характеристиками, в том числе возможностью проведения обследования с постоянным отслеживанием точки фиксации в режиме реального времени, а также функцией наложения полученной в процессе тестирования карты светочувствительности сетчатки на цветную цифровую фотографию глазного дна [4]. Кроме того, метод МП отличается высокой воспроизводимостью полученных результатов, так как функция автоматического повторного исследования позволяет определять порог светочувствительности сетчатки в тех же точках, что и при первичном об-

следовании. Метод МП отличается простотой и быстротой выполнения тестирования по сравнению с тестированием при помощи СЛО, что способствовало его широкому распространению в диагностической офтальмологии для решения ряда задач.

Области применения метода микропериметрии в офтальмологии

Высокий уровень диагностики функционального состояния сетчатки определил ряд областей его применения.

Макулярная патология

В исследованиях российских и зарубежных ученых [5–7], посвященных изучению заболеваний макулярной зоны сетчатки, была показана диагностическая ценность метода МП. Так, в работе О.Б. Клипиной и соавт. [8] впервые были оценены исходы хирургического вмешательства при идиопатическом макулярном разрыве методом МП. Было определено, что у пациентов с идиопатическим макулярным разрывом имеется систематическая локализация новой точки фиксации в верхнем и верхнем левом секторах по краю разрыва, закономерности формирования которой не связаны со структурными и функциональными показателями. При этом комплексное прогнозирование результатов хирургического лечения макулярного разрыва, основанное на дооперационном определении структурных и функциональных показателей, позволяет прогнозировать анатомический и функциональный эффект операции с точностью до $81,8 \pm 4,2\%$. В другой работе [9] авторами было показано, что формирование макулярного разрыва, определяемого при МП, происходит вследствие повреждения нейросенсорного эпителия макулярной зоны сетчатки, что подтверждает центральную локализацию процесса.

По данным В.А. Соломина и соавт. [10], у всех пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации (ВМД) светочувствительность сетчатки макулярной зоны была снижена. Таким образом, МП в сочетании с аутофлюоресценцией является эффективным неинвазивным методом оценки изменений фоторецепторов, ретинального пигментного эпителия и хориоидеи. Эти данные информативны для прогноза остроты зрения при лечении влажной формы ВМД сетчатки.

Диабетическая ангиоретинопатия

Офтальмологические аспекты проблемы сахарного диабета (СД) 2-го типа связаны с высокой частотой его глазных проявлений [11]. Диабетический макулярный отек (ДМО) является ведущей причиной снижения центрального зрения и инвалидизации лиц трудоспособного возраста, страдающих СД [12].

По данным исследования WESDR (Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy) [13], при длительности заболевания СД свыше 20 лет ретинопатия выявляется в 80—100% случаев, при этом ДМО развивается у 29% пациентов. С помощью МП были выявлены функциональные нарушения при различных степенях макулярного отека и эффект лазерного и/или лекарственного воздействия на макулярную зону сетчатки. К. Okada и соавт. [14] ранее была показана взаимосвязь результатов МП с остротой зрения и толщиной сетчатки по данным оптической когерентной томографии (ОКТ); впоследствии полученные данные были подтверждены X.L. Yang и соавт. [15]. В работе S. Vujosevic и соавт. [16] также подчеркивается важное значение МП в прогнозировании функциональных исходов ДМО.

По данным Л.К. Мошетовой и соавт. [17], у пациентов с СД I-го типа достоверное снижение средней световой чувствительности центральной области сетчатки и показателя К (количество точек паттерна с чувствительностью ниже 24 дБ) наблюдалось при прогрессировании диабетической ретинопатии ($p < 0,001$). Подсчет значений показателя К производился по результатам итоговой карты паттерна. При проведении ROC-анализа выявлено, что значения показателя К больше 3 ед. и/или средней световой чувствительности меньше 25,8 дБ могут считаться пороговыми для выбранных параметров МП и применяться с целью скрининга диабетической ретинопатии.

Витреоретинальная патология

МП выполняется с целью оценки прогностического значения светочувствительности сетчатки до и после проведения витреоретинальных операций. Так, по мнению Х.П. Тахчиди и соавт. [18], применение мультимодального подхода в оценке состояния витреоретинального интерфейса при идиопатической эпилетинальной мембране, включающего мультиспектральное исследование в режиме MultiColor® (оценка распространенности пролиферативного процесса), ОКТ с ангиографией (ОКТА) в режиме «n Face» (точная локализация повреждений ретинальных слоев) и МП (оценка качества зрения и влияния на него пролиферативного процесса), позволило точнее дифференцировать стадии заболевания и разработать карту витреоретинального интерфейса для выбора тактики лечения и плана малотравматичного хирургического вмешательства.

Низкая острота зрения, в том числе при глаукоматозной нейрооптикопатии

МП применяется для определения точки фиксации, планирования зрительной реабилитации и оценки ее результатов. В работе С. Leisser и соавт. [19] было показано, что МП, как и компьютерная периметрия, обладает высокой воспроизво-

димостью в диагностике глаукомы при более высокой производительности МП. Н.Ю. Горбуновой и соавт. [20] было показано, что МП позволяет проследить с достаточной точностью наиболее ранние функциональные изменения слоя нервных волокон при глаукоме.

М. Menghini и соавт. [21] было показано, что исследование методом МП является преимущественным при пигментном ретините с центральной локализацией патологического процесса.

По данным J. Ahn и соавт. [22], у пациентов с идиопатическим расстройством сна во время быстрого движения глаз наблюдалось нарушение контрастной чувствительности, как при болезни Паркинсона, с незначительным изменением светочувствительности макулы по данным МП. Авторы считают, что такие изменения вместе с истончением комплекса макулярных ганглиозных клеток являются маркерами нейродегенерации при продромальной болезни Паркинсона.

Патология папилломакулярного пучка и парацентральной зоны сетчатки

Исследование поля зрения — важнейший компонент в диагностике оптического неврита (ОН). Дефекты поля зрения, или скотомы, при патологии ЗН многообразны. При поражении папилломакулярного пучка выделяют центральную и центроцекальную скотомы, при поражении дугообразных пучков нервных волокон — парацентральною, дугообразную, при поражении верхней или нижней порции ретинального слоя нервных волокон — альтитудинальную скотому. Также можно выделить геманопическую скотому, связанную с поражением хиазмы и постхиазмальных путей, концентрическое сужение и диффузное снижение световой чувствительности [23—26].

До изучения центральной светочувствительности сетчатки у пациентов с ОН и атрофией зрительного нерва (АЗН) вследствие рассеянного склероза (РС), в мире существовало несколько работ, посвященных исследованию метода МП при патологии ЗН. Так, в работе Д.И. Кошелева и соавт. [27] было показано, что патология ЗН обуславливает менее стабильную фиксацию, чем патология макулярной зоны сетчатки. В других публикациях [28, 29] описаны единичные случаи наблюдения пациентов с ОН вследствие РС и продемонстрирована диагностическая ценность метода МП. Тем не менее изучение состояния центральной и парацентральной областей сетчатки методом МП при патологии папилломакулярного пучка на большой выборке пациентов не проводилось.

При обследовании нами пациентов с ОН вследствие РС методом МП у всех пациентов была выявлена центральная абсолютная или относительная скотома на фоне снижения средней светочувствительности макулярной зоны сетчатки [30]. Централь-

ная скотома обусловлена поражением папилломакулярного пучка. Достоверность результатов была подтверждена методами статистики высокого порядка, и в настоящее время центральная скотома позиционируется как патогномоничный признак ОН вследствие РС [31].

У пациентов с АЗН вследствие РС нами были выявлены относительные дефекты центральной и парацентральной зон сетчатки на фоне снижения средней светочувствительности исследуемых зон, обусловленные вовлечением в патологический процесс всего ЗН [32]. Кроме того, у всех пациентов с поражением ЗН вследствие РС методом МП выявлено нарушение стабильности фиксации, что обусловлено наличием центральных и/или парацентральных скотом и глазодвигательными нарушениями [33].

Таким образом, нами впервые разработано и представлено новое направление метода МП в диагностике патологии папилломакулярного пучка и парацентральной зоны сетчатки.

Перспективы применения метода микропериметрии в современной офтальмологии

Развитие любой из областей применения метода МП должно основываться не только на клиническом опыте, но и на фундаментальных исследованиях. Эти открытия определяют перспективы применения метода и способствуют совершенствованию диагностического процесса любой патологии глазного дна.

Так, в 2019 г. в работе Z. Wu и соавт. [34] было показано, что стратегия картирования дефектов поля зрения обладает большей светочувствительностью в выявлении прогрессирующих абсолютных скотом, чем стандартная пороговая стратегия при атрофической ВМД и других заболеваниях центральной зоны сетчатки. D. Bacherini и соавт. [35] математически доказали, что морфофункциональный анализ идиопатического макулярного разрыва с использованием ОКТА и МП позволяет выявить корреляцию между сосудистыми аномалиями и нарушением чувствительности сетчатки. Эта комплексная оценка данной патологии эффективна для оценки и прогнозирования эффекта витреоретинальной хирургии. Британские исследователи определили, что при диагностике ВМД методом МП обозначения зеленого и красного/черного цветов на цветной карте светочувствительности обычно указывают соответственно на нормальные и патологические значения светочувствительности. Оранжевое цветовое обозначение охватывает все вероятностные результаты (как нормальные, так и патологические) и не должно использоваться для интерпретации изменений поля зрения. Доказательная база

определяет необходимость замены цветового обозначения чувствительности при ВМД на анализы Total Deviation и Pattern Deviation [36]. Кроме того, на сегодняшний день разработан двухфотонный микропериметр. Авторы приводят доказательства наличия нелинейного процесса, происходящего в сетчатке человека, на основе психофизических тестов с использованием недавно разработанных инструментов. Поскольку инфракрасный свет проникает в слои сетчатки пожилых людей лучше, чем видимый свет, метод двухфотонной МП имеет потенциал в плане улучшения функциональной диагностики у пациентов с возрастной патологией глазного дна [37]. S. Palkovits и соавт. [38] было показано повышение светочувствительности сетчатки после экстракции катаракты, в особенности при ее задне-капсулярной локализации. Следовательно, сопутствующая катаракта должна учитываться при интерпретации результатов МП.

Немецкие ученые, проведя обработку результатов обследования пациентов с ВМД с помощью искусственного интеллекта, установили, что пространственно-разрешенное картирование функции палочек и колбочек способствует мониторингу заболеваний макулы и является функциональным параметром результата лечения. Эта стратегия анализа на основе искусственного интеллекта, называемая «предполагаемой чувствительностью», позволяет оценивать эффекты структурных аномалий сетчатки на функцию палочек и колбочек при ВМД и может использоваться в будущих клинических испытаниях [39]. Согласно исследованиям Е.П. Тарутта и соавт. [40], данные, полученные при МП, являются информативным показателем для диагностики, оценки динамики и эффективности лечения оптического нистагма. Методом МП можно оценивать плотность фиксации в автоматическом режиме в заданном стандарте в пределах 20° и 40° от центра фovea. Кроме того, в ходе обследования можно получить количественные характеристики амплитуды и частоты, а также состояния области фиксации пациента и оценить их динамику. Это делает МП способом сркспресс-диагностики, имеющим перспективу в оценке эффективности лечения глазодвигательных нарушений.

Перед проведением собственных клинических исследований, посвященных изучению патологии ЗН, был разработан диагностический алгоритм обследования пациентов с ОН и АЗН вследствие РС. Показано преимущество программы тестирования макулярной зоны сетчатки «macula 12° 10 дБ» для выявления центральных дефектов поля зрения при ОН и АЗН вследствие РС и программы «retina 40° 20 дБ» для определения парамаккулярных скотом при АЗН вследствие РС. Эти открытия отражены в ряде публикаций, приоритет подтвержден патентами Российской Федерации на изобретение [41–43].

Заключение

При определении места и значимости любого метода диагностики в арсенале современной клинической медицины и науки в целом и в офтальмологии в частности, а также перспектив его дальнейшего применения особое внимание следует обратить на точки приложения данной технологии в решении практических задач. Метод МП как способ функциональной диагностики патологии макулярной зоны сетчатки и зрительного нерва является предпочтительным для выявления дефектов центрального и/или парацентрального поля зрения. Особые функциональные характеристики позволяют не только проводить исследование под автоматизированным контролем стабильности фиксации, но и сопоставлять полученные результаты с ви-

димыми структурными изменениями глазного дна. Анализ публикаций последних лет показал, что основной тенденцией развития метода МП в диагностической офтальмологии будет применение мультимодального подхода в оценке состояния глазного дна с сочетанным применением МП и визуализационных методов диагностики, в первую очередь спектральной ОКТА. Кроме того, отмечена тенденция к расширению диагностических областей применения МП в современной офтальмологии и смежных медицинских специальностях, а также совершенствованию функциональных возможностей метода в зависимости от практических и/или научно-исследовательских задач.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Van de Velde FJ, Timberlake GT, Jalkh AE, Schepens CL. Static micropertometry with the laser scanning ophthalmoscope. *Ophthalmologie*. 1990;4(3): 291-294.
- Meyer JH, Gohlmann M, Funk J. Blind spot size depends on the optic disc topography: a study using SLO controlled scotometry and the Heidelberg retina tomograph. *Br J Ophthalmol*. 1997;81(5):355-363.
- Лисочкина А.Б., Ничипоренко П.А. Микропериметрия — возможности метода и возможности практического применения. *Офтальмологические ведомости*. 2009;2(1):8-22.
Lisochkina AB, Nichiporenko PA. Microperimetry — the advantages of the method and its practical capabilities. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2009; 2(1):8-22. (In Russ.).
- Sawa M, Gomi F, Toyoda A, et al. A micropertometer that provides fixation pattern and retinal sensitivity measurement. *Japan J Ophthalmol*. 2006;50:111-115.
- Shinojima A, Sawa M, Mori R, Sekiryu T, Oshima Y, Kato A, Hara C, Saito M, Sugano Y, Ashikari M, Hirano Y, Asato H, Nakamura M, Matsuno K, Kuno N, Kimura E, Nishiyama T, Yuzawa M, Ishibashi T, Ogura Y, Iida T, Gomi F, Yasukawa T. Five-year follow-up of fundus autofluorescence and retinal sensitivity in the fellow eye in exudative age-related macular degeneration in Japan. *PLoS One*. 2020 6;15(3):e0229694. ECollection 2020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229694>
- Lo J, Poon LY, Chen YH, Kuo HK, Chen YJ, Chiang WY, Wu PC. Patchy Scotoma Observed in Choroidretinal Patchy Atrophy of Myopic Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020;61(2):15. <https://doi.org/10.1167/jovs.61.2.15>
- Ponderforer SG, Terheyden JH, Heinemann M, Wintergerst MWM, Holz FG, Finger RP. Association of Vision-related Quality of Life with Visual Function in Age-Related Macular Degeneration. *Sci Rep*. 2019;9(1):15326. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-51769-7>
- Клепинина О.Б., Педанова Е.К., Соломин В.А., Быкова М.Н. Центральная серозная хореоидинопатия: этиология и патогенез. *Практическая медицина*. 2012;2(59):68-70.
Klepinina OB, Pedanova EK, Solomin VA, Bykova MN. Central serous chorioretinopathy: etiology and pathogenesis. *Prakticheskaya medicina = Practical medicine*. 2012;2(59):68-70. (In Russ.).
- Файзрахманов Р.Р., Зайнуллин Р.М., Гильманшин Т.Р., Ярухаметова А.Л. Картирование фoveальной области сетчатки при идиопатическом макулярном разрыве. *Вестник ОГУ*. 2014;12(173):322-324.
Fayzrahmanov RR, Zaynullin RM, Gil'manshin TR, Yarmukhametova AL. Mapping foveolar zone in idiopathic macular hole. *Vestnik OGU*. 2014; 12(173):322-324. (In Russ.).
- Соломин В.А., Магарамов Д.А., Качалина Г.Ф., Арбуханова П.М. Диагностическая ценность аутофлуоресценции и микропериметрии у пациентов с влажной формой возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмохирургия*. 2012;1(1):82-84.
Solomin VA, Magaramov DA, Kachalina GF, Arbukhanova PM. Diagnostic importance of autofluorescence and micropertometry in patients with wet age-related macular degeneration. *Oftal'mokhirurgiya*. 2012;1(1):82-84. (In Russ.).
- Аветисов С.Э., Черненко Н.А., Сурина З.В. Клинические особенности и диагностика диабетической полинейропатии. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(5):98-102.
Avetisov SE, Chernenkova NA, Surina ZV. Clinical features and diagnosis of diabetic polyneuropathy. *Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(5):98-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133598-102>
- Дора А.В., Качалина Г.Ф., Педанова Е.К., Буряков Д.А. Современные аспекты диагностики и лечения диабетического макулярного отека. *Сахарный диабет*. 2014;4(4):51-59.
Doga AV, Kachalina GF, Pedanova EK, Buryakov DA. Modern diagnostic and treatment aspects of diabetic macular edema. *Saharnyy diabet*. 2014;4(4): 51-59. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/DM2014451-59>
- Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-1474. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(84\)34102-1](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(84)34102-1)
- Okada K, Yamamoto S, Mizunoya S, Hoshino A, Arai M, Takatsuna Y. Correlation of retinal sensitivity measured with fundus-related micropertometry to visual acuity and retinal thickness in eyes with diabetic macular edema. *Eye*. 2005;20(7):805-809. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702014>
- Yang X, Zou H, Xu X. Correlation of retinal sensitivity, visual acuity and central macular thickness in different types of diabetic macular edema. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2013;49(12):1081-1088.
- Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F. Diabetic Macular Edema: Correlation between Micropertometry and Optical Coherence Tomography Findings. *Investigative Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7): 3044-3051. <https://doi.org/10.1167/jovs.05-1141>
- Мошетова Л.К., Аржиматова Г.Ш., Комаров А.В. Микропериметрия при сахарном диабете 1-го типа. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2013;2(2):32-37.
Moshetova LK, Arzhimatova GS, Komarov AV. Micropertometry in type 1 diabetes mellitus. *Rossiyskaya pediatricheskaya oftal'mologiya*. 2013;2(2):32-37. (In Russ.).
- Такхиди Х.П., Качалина Г.Ф., Касмынина Т.А., Тебина Е.П. Современные аспекты мультимодальной диагностики идиопатической эпиретинальной мембраны. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2017;5(5):94-98.
Takhchidi KhP, Kachalina GF, Kasmyrnina TA, Tebina EP. Modern aspects of multimodality approach to the diagnosis of idiopathic epiretinal membrane. *Vestnik Rossijskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2017;5(5):94-98. (In Russ.).
- Leisser C, Palkovits S, Hirschall N, Georgiev S, Findl O. Reproducibility of Micropertometer 3 (MP-3) Micropertometry in Open-Angle Glaucoma Patients. *Ophthalm Res*. 2019;20:1-7. <https://doi.org/10.1159/000501693>

20. Горбунова Н.Ю., Павлова А.Ю., Шленская О.В., Зотова Ю.В., Скворцов В.В. Возможности микропериметрии в диагностике глаукомы. *Практическая медицина*. 2012;(1):186-189. Gorbunova NYu, Pavlova AYU, Shlenskaya OV, Zotova YuV, Skvortsov VV. Possibilities of microperimetry in diagnostics of glaucoma. *Prakticheskaya medicina*. 2012;(1):186-189 (In Russ.).
21. Menghini M, Cehajic-Kapetanovic J, MacLaren RE. Monitoring progression of retinitis pigmentosa: current recommendations and recent advances. *Expert Opin Orphan Drugs*. 2020;8(2-3):67-78. Epub 2020 Mar 2. <https://doi.org/10.1080/21678707.2020.1735352>
22. Ahn J, Lee JY, Kim TW, Yoon EJ, Oh S, Kim YK, Kim JM, Woo SJ, Kim KW, Jeon B. Retinal thinning associates with nigral dopaminergic loss in de novo Parkinson disease. *Neurology*. 2018 Sep 11;91(11):e1003-e1012. Epub 2018 Aug 15. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006157>
23. Завалишин И.А., Головкин В.И. *Рассеянный склероз*. М.: Детская книга; 2000:638. Zavalishin IA, Golovkin VI. *Rasseyannyj skleroz*. M.: Detskaya kniga; 2000:638. (In Russ.).
24. Шеремет Н.Л. *Диагностика оптических нейропатий различного генеза*: Дис. ... д-ра мед. наук. М. 2015. Sheremet NL. *Diagnostika opticheskikh nefropatij razlichnogo geneza*: Dis. ... d-ra med. nauk. M. 2015. (In Russ.).
25. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Румянцев О.А., Виноградова Е.П., Грибов А.И., Петрова И.А. Инновационная технология периметрии в оценке функционального состояния зрительного анализатора. *Российская детская офтальмология*. 2014;(1):38-42. Nesterov AP, Yegorov YeA, Rumyantsev OA, Vinogradova YeP, Gribov AI, Petrova IA. Innovative perimetry technology in assessing the functional state of the visual analyzer. *Rossiyskaya detskaya oftalmologiya*. 2014;(1):38-42. (In Russ.).
26. Hickman SJ. Neurological visual field defects. *Neuroophthalmology*. 2011; 35(5-6):242-250.
27. Кошелев Д.И., Сироткина И.В., Лебедев И.В. Положение области фиксации и значимые характеристики движений глаза при нарушении центрального зрения. *Вестник ОГУ*. 2009;(12):74-77. Koshelev DI, Sirotkina IV, Lebedev IV. Fixation area position and significant characteristics of the eye movements in central vision disorders. *Vestnik OGU*. 2009;(12):74-77. (In Russ.).
28. Mendoza-Santesteban CE, Lopez-Felipe D, Fernandez-Cherkasova L, Hernandez-Echavarría O, Hernandez-Silva Y, Gonzalez-García A. Microperimetry in the study of neuro-ophthalmic diseases. *Semin Ophthalmol*. 2010;25:136-143.
29. Romano MR, Angi M, Romano F. Macular sensitivity change in multiple sclerosis followed with microperimetry. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:441-444.
30. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С. Микропериметрия при оптическом неврите вследствие рассеянного склероза. *Офтальмохирургия*. 2016;(3):33-38. Ioyleva EE, Krivosheeva MS. Microperimetry in optic neuritis due to multiple sclerosis. *Oftal'mokhirurgiya*. 2016;(3):33-38. (In Russ.).
31. Ioyleva E, Krivosheeva M. Microperimetry by optic nerve atrophy. *Acta Ophthalmologica*. 2017;95(S259).
32. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Маркова Е.Ю. Современные технологии в обследовании пациентов с атрофией зрительного нерва вследствие рассеянного склероза. *Офтальмология*. 2018;15(2S):246-253. Ioyleva EE, Krivosheeva MS, Markova EYu. Modern technologies in the examination of patients with optic nerve atrophy due to multiple sclerosis. *Oftal'mologiya*. 2018;15(2S):246-253. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-2S-246-25>
33. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С., Смирнова М.А. Анализ структурно-топографического взаимодействия локализации очагов демиелинизации и поражения зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;(10):15-21. Ioyleva EE, Krivosheeva MS, Smirnova MA. Analysis of the structural-topographic interaction of the localization of demyelination and optic nerve lesions in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;(10):15-21. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201919101>
34. Wu Z, Cimetta R, Caruso E, Guymer RH. Performance of a Defect-Mapping Microperimetry Approach for Characterizing Progressive Changes in Deep Scotomas. *Sci Rep*. 2019;9(1):11132. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47565-y>
35. Bacherini D, Savastano MC, Dragotto F, Finocchio L, Lenzetti C, Bitossi A, Tartaro R, Giansanti F, Barca F, Savastano A, Caporossi T, Vannozzi L, Sodi A, Luca M, Faraldi F, Virgili G, Rizzo S. Morpho-Functional Evaluation of Full-Thickness Macular Holes by the Integration of Optical Coherence Tomography Angiography and Microperimetry. *J Clin Med*. 2020; 9(1):229. <https://doi.org/10.3390/jcm9010229>
36. Cassels NK, Wild JM, Margrain TH, Blyth C, Chong V, Acton JH. Microperimetry in Age-Related Macular Degeneration: An Evidence-Base for Pattern Deviation Probability Analysis in Microperimetry. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(6):48. eCollection 2019 Nov. <https://doi.org/10.1167/tvst.8.6.48>
37. Ruminski D, Palczewska G, Nowakowski M, Zielińska A, Kefalov VJ, Komar K, Palczewski K, Wojtkowski M. Two-photon microperimetry: sensitivity of human photoreceptors to infrared light. *Biomed Opt Express*. 2019; 10(9):4551-4567. eCollection 2019 Sep 1. <https://doi.org/10.1364/BOE.10.004551>
38. Palkovits S, Hirschschall N, Georgiev S, Leisser C, Findl O. Effect of cataract extraction on retinal sensitivity measurements. *Ophthalmic Res*. 2021;64(1):10-14. Epub 2020 Mar 25. <https://doi.org/10.1159/000507450>
39. Von der Emde L, Pfau M, Dysl C, Thiele S, Möller PT, Lindner M, Schmid M, Fleckenstein M, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S. Artificial intelligence for morphology-based function prediction in neovascular age-related macular degeneration. *Sci Rep*. 2019;9(1):11132. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47565-y>
40. Тарутта Е.П., Чернышева С.Г., Губкина Г.Л., Кантаржи Е.П., Апаев А.В., Киселева О.А. Новый способ диагностики оценки эффективности лечения оптокинетики нистагма с использованием микропериметрии. *Российская педиатрическая офтальмология*. 2014;(1):46-48. Tarutta EP, Chernysheva SG, Gubkina GL, Kantarzhii EP, Apaev AV, Kiseleva OA. A new way of diagnostic and treatment effectiveness evaluation of the optical nystagmus using microperimetry. *Rossiyskaya peditricheskaya oftalmologiya*. 2014;(1):46-48. (In Russ.).
41. Патент РФ на изобретение № 2548511/29.11.2013. Бюл. № 11. Иойлева Е.Э., Гаджиева Н.С., Кривошеева М.С., Кутейникова М.Э. *Способ ранней диагностики ретробульбарного неврита при дебюте рассеянного склероза*. Ссылка активна на 11.04.20. Patent RF na izobretenie №2548511/29.11.2013. Byul. №11. Ioyleva EE, Gadzhieva NS, Krivosheeva MS, Kutejnikova ME. *Sposob rannej diagnostiki retrobul'barного неврита pri debyute rasseyannogo skleroza*. Accessed 11.04.2020. (In Russ.). https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
42. Патент РФ на изобретение № 2613425/24.03.2016. Бюл. №8. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С. *Способ проведения микропериметрии при оптическом неврите*. Ссылка активна на 11.04.20. Patent RF na izobretenie №2613425/24.03.2016. Byul. №8. Ioyleva EE, Krivosheeva MS. *Sposob provedeniya mikroperimetrii pri opticheskom nevrите*. Accessed 11.04.2020. (In Russ.). https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
43. Патент РФ на изобретение №2631638/22.09.2016. Бюл. №27. Иойлева Е.Э., Кривошеева М.С. *Способ проведения микропериметрии при атрофии зрительного нерва*. Ссылка активна на 11.04.20. Patent RF na izobretenie №2631638/22.09.2016. Byul. №27. Ioyleva EE, Krivosheeva MS. *Sposob provedeniya mikroperimetrii pri atrofi zritel'nogo nerva*. Accessed 11.04.2020. (In Russ.). https://www1.fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet

Поступила 19.09.2020

Received 19.09.2020

Принята к печати 15.12.2020

Accepted 15.12.2020

Современные возможности исследования состава секрета мейбомиевых желез

© Т.Н. САФОНОВА, Е.С. МЕДВЕДЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Мейбомиевые железы, являясь основным источником различных липидов, участвуют в формировании липидного слоя слезной пленки и обеспечивают сохранение гомеостаза глазной поверхности. Этот процесс находится в прямой зависимости от химического состава и толщины липидного слоя. В составе мейбума помимо липидных компонентов идентифицированы различные протеины, оказывающие влияние на свойства слезной пленки. Новым диагностическим подходом, позволяющим получить информацию о составе секрета мейбомиевых желез, а также слезы, является внедрение различных модификаций масс-спектрометрии.

Ключевые слова: дисфункция мейбомиевых желез, мейбум, липидом, масс-спектрометрия, протеомный анализ, синдром сухого глаза, слезная пленка.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сафонова Т.Н. — e-mail: safotat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>

Медведева Е.С. — e-mail: arena0109@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8466-8566>

Автор ответственный за переписку: Медведева Е.С. — e-mail: arena0109@mail.ru

Как цитировать

Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Современные возможности исследования состава секрета мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):84–89. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801184>

Modern possibilities of studying the composition of meibomian glands secretion

© T.N. SAFONOVA, E.S. MEDVEDEVA

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

As the main source of various lipids, the meibomian glands are involved in the formation of lipid layer of the tear film and the maintenance of homeostasis of the ocular surface. This process is directly dependent on the chemical composition and thickness of the lipid layer. In addition to lipid components, the meibum also contains various proteins that affect the properties of the tear film. The introduction of various modifications of mass spectrometry into clinical practice is a new diagnostic approach that allows obtaining information about the composition of meibomian glands secretion and tears.

Keywords: meibomian gland dysfunction, meibum, lipidome, mass spectrometry, proteomic analysis, dry eye syndrome, tear film.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Safonova T.N. — e-mail: safotat@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0002-4601-0904>

Medvedeva E.S. — e-mail: arena0109@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0001-8466-8566>

Corresponding author: Medvedeva E.S. — e-mail: arena0109@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Safonova TN, Medvedeva ES. Modern possibilities of studying the composition of meibomian glands secretion. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):84–89. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801184>

Мейбомиевые железы (МЖ) являются основным источником различных липидов, участвующих в формировании липидного слоя слезной пленки, который обеспечивает сохранение гомеостаза глазной поверхности. Этот процесс находится в прямой зависимости от химического состава и толщины липидного слоя слезной пленки. Нарушение функции

МЖ приводит к истончению слезной пленки и является одной из причин возникновения ряда воспалительных заболеваний глаз [1].

Секрет МЖ, или мейбум, — это богатый липидами секрет, который вырабатывается полностью дифференцированными мейбоцитами в голокринных МЖ человека.

Липиды относят к амфифильным органическим молекулам, плохо растворимым в воде, но смешивающимся с органическими растворителями. Классификация и изучение видов липидов являются сложной задачей из-за их большого химического и структурного разнообразия: различной длины углеводородных цепей, разветвлений, разной степени насыщенности и наличия различного числа функциональных групп. Текущая классификация липидов LIPIDMAPS включает восемь категорий, основанных на химических функциональных возможностях: 1) глицеролипиды (GL); 2) сфинголипиды (SP); 3) глицерофосфолипиды (GP); 4) стеролипиды (ST); 5) жирные ацилы (FA); 6) пренол-липиды (PR); 7) поликетиды (PK) и 8) сахаролипиды (SL), причем последние две категории не синтезируются в организме млекопитающих и представляют собой небольшую часть липидома.

Липидом — это особый состав липидов, характеризующий каждую клетку, ткань и биологическую систему. Липидомы — смеси липидов с различными химическими структурами, которые представляют различные биологические микроокружения, где липиды обычно выполняют свою функцию *in vivo*. На состав липидома оказывают влияние изменения физиологических, патологических и экологических условий [2]. В последнее время возросло число научных исследований, в которых авторы делают попытки определения нормального состава мейбума, липидома и их возможных отклонений при различных заболеваниях. В настоящее время идентифицировано более 600 мейбомиевых липидов [3].

Липидный состав мейбума отличается от любого другого липидного пула в организме человека. Основные особенности, которые делают мейбум уникальным, — это соотношение выявленных классов липидов, предельная длина его компонентов, обширное ω -гидроксирование жирных кислот и спиртов, изо- и антеизоразветвление мейбомиевых липидов (например, восков) и присутствие сложных липидов с несколькими сложноэфирными связями.

Мейбум в основном состоит из нейтральных липидов: сложных эфиров воска (WE) и холестерина (CE), свободного холестерина (Chl), диэфиров и триацилглицеринов (TAG), в меньшем количестве — свободных жирных кислот (FFA) и ω -гидроксижирных кислот (OAHFA), фосфолипидов (PL), сфингомиелинов (SM), керамидов (Cer) и др.

Большинство мейбомиевых липидов имеют в составе одну или несколько сложноэфирных связей.

В то время как общее доминирование WE и CE, а также низкое содержание сквалена в здоровом мейбуме никогда не подвергались сомнению, наличие и природа амфифильных (часто называемых «полярными») липидов обсуждались на протяжении десятилетий. Первоначально предполагалось, что общее количество полярных липидов может составлять до 16% от общего объема мейбума [4]. В более ранних исследова-

ниях полярные липиды были идентифицированы только как PL и/или SM [5, 6]. В более поздних экспериментах было показано, что в нормальном человеческом мейбуме PL и SM содержатся в незначительных количествах. S. Lam и соавт. [7] в 2014 г. сообщили о наличии нового (для человеческого мейбума) амфифильного вида липидов — холестерилсульфата.

Одновременно были обнаружены другие классы амфифильных липидов — OAHFA [8].

Несколько независимых отчетов подтвердили эти наблюдения. Так, в 2011 г. S. Lam и соавт. [9] установили, что в азиатской популяции OAHFA составляют приблизительно 3% от общего объема нормального человеческого мейбума. Одной из предполагаемых физиологических ролей OAHFA является формирование межфазного слоя, стабилизирующего слезную пленку.

Исследование, проведенное в 2014 г. [10], продемонстрировало уменьшение количества OAHFA в слезной пленке у пациентов с сухостью глаз, что способствует ее дестабилизации.

Одной из определяющих характеристик всех основных классов сложных мейбомиевых липидов (WE, CE, OAHFA) является крайняя длина основной углеводной цепи, достигающая до 36 углеродных остатков. Кроме того, были выделены свободные жирные кислоты с очень длинной и экстремально длинной цепочкой [11, 12].

В последние годы появились публикации о содержании в составе мейбума помимо липидных компонентов различных протеинов. Измененный белково-липидный состав слезной пленки может стать триггерным фактором в развитии дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) [13]. В секрете МЖ пациентов с синдромом сухого глаза (ССГ) обнаружено большое количество нелипидных белковоподобных включений [14].

Известно, что основными источниками белков на поверхности глаза и слезной пленки являются эпителиальные клетки роговицы, бокаловидные клетки, слезная железа и кровеносные сосуды. Секрет МЖ также содержит в своем составе определенное количество белков. Несмотря на тот факт, что большинство белков плохо смешиваются с липидами, существует вероятность, что белковые остатки мейбоцитов сохраняются внутри мейбума и вместе с ним экспрессируются на поверхность глаза, образуя небольшую прослойку, разделяющую полярные и неполярные липиды.

Подтверждением этому служит исследование I. Butovich и соавт. [14], обнаруживших в составе любого мейбума включения, которые не были липидами и не плавилась даже при температуре 50–70 °C. Нормальный мейбум содержит незначительное количество белковых включений, в то время как мейбум пациентов с тяжелой степенью ДМЖ состоит из значительного их количества с относительно небольшим

содержанием плавкого мейбума вокруг белкового остова, что связано со способностью данных включений удерживать липиды вокруг себя. Характерно, что денатурированный белок, находящийся внутри липидных капель, оказывает на них конденсирующий эффект. Это взаимодействие влияет на повышение температуры плавления липидов в присутствии денатурированных белков. Самым непосредственным физиологическим последствием таких взаимодействий может быть повышение температуры плавления мейбума у пациентов с аномально высоким содержанием белкового материала в их секрете. Даже если липидный состав таких пациентов не отличается от нормы, более значительное присутствие белков может вызвать затвердевание мейбума в МЖ, их протоковой системе и привести к частичной или полной остановке выделения секрета на глазную поверхность. Были отмечены свойства образцов выдерживать давление, производимое предметным стеклом. Образец мейбума, взятый у здорового человека, сохранял целостность, формируя тонкую пленку между предметными стеклами, в то время как образец от пациента с тяжелой степенью ДМЖ разрывался на части, не сохраняя ее целостность. Это явление можно объяснить преимущественным накоплением амфифильных липидов вокруг белковых молекул, уменьшением их количества в других частях образца, что ухудшает взаимодействие с гидрофильными поверхностями.

До сих пор единственный анализ мейбума человека был проведен Р. Tsai и соавт. [15], которые идентифицировали более 90 белков в мейбуме человека. Среди основных белковых компонентов: кератины (1, 5, 6, 7, 9, 10, 13, 16), лактоферрин, липофиллины, липокаллины, предшественник лакритина, предшественник лизоцима С, белки — переносчики фосфолипидов, находящихся на поверхности слезной пленки, сурфактантные белки (SP-B, SP-C), протеогликаны, цитохром С, рецептор, активированный фарнезидом Х, рецептор семи трансмембранных спиралей (также называется рецептором соматостатина 4), регуляторный фактор 3 интерферона [15–17].

Среди перечисленных белков кератины охарактеризованы наиболее полно. Кератин 10 был обнаружен как в нормально функционирующих МЖ, так и при ДМЖ. Кератины 7 и 13 экспрессируются в ацинарных клетках МЖ. Обнаружено, что у пациентов с ДМЖ количество кератинов в мейбуме составляет до 10% от общего количества. Это может играть определенную роль в гиперкератинизации выводных протоков и, как следствие, препятствовать нормальному пассажу секрета.

Избыточные концентрации кератина нарушают нормальную структуру липидной фазы слезной пленки, что может сократить время ее разрыва у пациентов с ДМЖ [18].

Протеин липокаллин 1 считается основным белком слез. Он удаляет жирные кислоты и фосфоли-

пиды с поверхности роговицы, связывая их. В образцах, взятых у пациентов с ДМЖ, его концентрация снижена [19].

Протеин ELOVL4 (Elongation of very long chain fatty acids-4 protein), экспрессируемый в ткани МЖ, опосредует тканеспецифический биосинтез насыщенных и полиненасыщенных жирных кислот с очень длинной цепью ($C>26$). Таким образом, он напрямую участвует в создании стабильности слезной пленки и препятствует ее избыточному испарению [14].

Необходимо также упомянуть о физических свойствах липидного секрета в целом. Липидная смесь имеет диапазон плавления от 19,5 до 40 °С, что обеспечивает ее текучесть на поверхности края века [20]. Этот параметр влияет на стабильность внешнего липидного слоя слезной пленки, поскольку температура роговицы ниже (приблизительно 33,5 °С), чем температура свободного края века [21].

В настоящее время для оценки анатомо-функционального состояния МЖ и окружающих тканей используют ряд инструментальных методов.

1. *Тиаскопия* — метод, основанный на фоторегистрации цветового феномена интерференции, который позволяет визуализировать липидный слой слезной пленки. Исходя из цвета интерференции в каждой точке исследуемой зоны можно вычислить толщину липидного слоя. В свою очередь, программа Lacrima позволяет получить компьютерную модель прекорнеальной слезной пленки.

2. С помощью метода *неинвазивной инфракрасной фотографии МЖ* осуществляют оценку двухмерного изображения силуэта желез. Система бесконтактной мейбографии — это метод получения информации о структуре МЖ. Усовершенствованная конструкция прибора позволяет проводить оценку состояния МЖ как на нижнем, так и на труднодоступном для исследования верхнем веке. Современная система позволяет регистрировать изображение МЖ даже без щелевой лампы (Meibopen; Japan Focus Company, Япония) [22]. (DREAM) Study Research Group [23]. На основании анализа цифровых инфракрасных изображений авторами была разработана классификация патологических изменений МЖ: 0 степень — все протоки визуализируются; I — закупорены менее половины протоков МЖ; II — обструкция более половины протоков [24, 25].

3. Метод *термографии века* позволяет выявить зависимость между снижением температуры поверхности глаза и уменьшением времени разрыва слезной пленки у пациентов с обструкцией протоков МЖ [26]. У пациентов с ДМЖ зафиксировано повышение температуры кожи краев века, что можно объяснить наличием воспалительного процесса в веках [27].

4. *Лазерная доплеровская флоуметрия* является объективным методом исследования микроциркуляции века. МЖ обладают обширным кровоснабже-

нием, так как синтез липидов является энергоемким процессом. С помощью этого метода были выявлены различия в кровоснабжении верхнего и нижнего века в норме и при заднем блефарите [28, 29].

5. Высокоинформативный инструментальный метод *лазерной сканирующей конфокальной микроскопии* позволяет оценить состояние стенок акцинов, их диаметр, плотность, определить диаметр и степень кератинизации устьев МЖ, состояние интерстициального пространства и служить критерием оценки проводимой терапии [30].

6. *Мейбография с оптической когерентной томографией (ОКТ)*. Метод дает возможность объективно оценить длину и ширину МЖ, а также толщину тарзальной конъюнктивы. При ДМЖ отмечено значимое уменьшение размеров МЖ [31]. Была разработана градация изменений МЖ для Spectralis HRA + ОКТ; Heidelberg Engineering: степень 0 — отсутствие потери МЖ; степень 1 — площадь выпадения желез меньше $\frac{1}{3}$ от общего количества МЖ; степень 2 — область выпадения желез от $\frac{1}{3}$ до $\frac{2}{3}$ от общего числа МЖ; степень 3 — выпадение желез больше $\frac{2}{3}$ от общего числа МЖ [32].

Все вышеперечисленные методы позволяют дать морфофункциональную оценку состояния век и МЖ. Однако лишь небольшое число исследований посвящены изучению самого секрета МЖ, изменения которого, вероятно, могут отражать анатомо-физиологические нарушения в них. Изолированное исследование секрета МЖ невозможно проводить без изучения химической структуры слезы, в состав которой вносят свой вклад МЖ.

Для исследования биохимического состава слезы и мейбума в настоящее время начинают активно применяться протеомные технологии, такие как масс-спектрометрия [33].

Масс-спектрометрия — это аналитический метод, который можно использовать для определения состава сложной жидкой смеси, такой как слеза, мейбум или лизат иммортализованных эпителиальных клеток МЖ (HMGEC).

Широко используют методы высокоэффективной жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии и сверхкритической жидкостной хроматографии. Последняя пользуется большой популярностью при целевом и нецелевом профилировании липидов благодаря своей высокой эффективности, низкому потреблению органических растворителей и возможности идентификации изомерных видов некоторых липидов. Отличительные особенности данных методов — минимальная чувствительность к воздействию загрязняющих веществ в образце, а также низкий расход органических растворителей [34].

Наиболее точными методами являются масс-спектрометрия с использованием масс-спектрометра LTQ Orbitrap, масс-спектрометра Triple TOF 5600 (Sciex, США) и масс-спектрометрия с иони-

зацией электрораспылением (ESI-MS) и прямой инфузией в режиме положительного обнаружения с применением йодида натрия в качестве добавки либо в режиме отрицательных ионов [35]. Данный метод позволяет произвести анализ нейтральных липидов, определить концентрацию, ОАНФА и других полярных липидов в мейбуме и слезной пленке человека.

Масс-спектрометрическая технология идентификации относительного и абсолютного количества определенных протеинов позволила исследователям сравнить изменения протеома слезы при ССГ на фоне ДМЖ с нормальным составом. Протеомическое исследование образцов слезы выявило присутствие 491 белка, около 80 из которых играют решающую роль в патогенезе ССГ [36].

Протеомный анализ слезы, проведенный J. Sooria и соавт. [37], подтвердил сверхэкспрессию S100A6, S100A9, S100A8, S100A4, глутатион-S-трансферазы P (GSTP1), аннексина A1 (ANXA1) как в группе лиц с ССГ, так и в группе ДМЖ. Полученные данные могут помочь объяснить основы патофизиологии этих заболеваний и подтвердить использование предложенного альтернативного термина «скрытая ДМЖ» для обозначения ССГ. Богатые пролином белки (PRP3 и PRP4), индуцируемый пролактинном белок (PIP), липокалин-1 (LCN1), лактоферрин (LTF) и лизоцим — это белки, которые, как было доказано, постоянно определяются при проведении протеомного анализа [38].

В настоящее время неясно, каким образом происходят посттрансляционная модификация белков, образование белкового комплекса, временное взаимодействие между дифференциально экспрессируемыми белками и серией сигнальных трансдукций белков.

Различные модификации метода масс-спектрометрии, используемые в научных исследованиях, отсутствие стандартизации методик влияют на получаемые данные. Однако, несмотря на это, протеомный анализ мейбума и слезы при ДМЖ является перспективным методом для ранней диагностики заболеваний и оценки качества проводимой терапии.

Заключение

Несмотря на имеющиеся в литературе данные, роль белков в составе мейбума, их влияние на функциональное состояние слезной пленки пока недостаточно изучены. Отсутствуют исследования об изменении качественного и количественного состава мейбума, белков при заболеваниях, ассоциированных с поражением МЖ, что может служить критерием оценки тяжести этих заболеваний.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Butovich IA, Uchiyama E, McCulley JP. Lipids of human meibum: mass-spectrometric analysis and structural elucidation. *J Lipid Res.* 2007;48(10):2220-2235. <https://doi.org/10.1194/jlr.M700237-JLR200>
- Aldana J, Romero-Otero A, Cala MP. Exploring the Lipidome: Current Lipid Extraction Techniques for Mass Spectrometry Analysis. *Metabolites.* 2020;10(6):231. Published 2020 Jun 3. <https://doi.org/10.3390/metabo10060231>
- Chen J, Nichols KK. Comprehensive shotgun lipidomics of human meibomian gland secretions using MS/MSall with successive switching between acquisition polarity modes [published correction appears in *J Lipid Res.* 2019;60(9):1640]. *J Lipid Res.* 2018;59(11):2223-2236. <https://doi.org/10.1194/jlr.D088138>
- Nicolaides N, Kaitaranta JK, Rawdahl TN, Macy JJ, Boswell FM 3rd, Smith RE. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;20(4):522-536.
- Butovich IA. The Meibomian puzzle: combining pieces together. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(6):483-498. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2009.07.002>
- Wojtowicz JC, Butovich IA, McCulley JP. Historical brief on composition of human meibum lipids. *Ocul Surf.* 2009;7(3):145-153. [https://doi.org/10.1016/s1542-0124\(12\)70309-9](https://doi.org/10.1016/s1542-0124(12)70309-9)
- Lam SM, Tong L, Duan X, Petznick A, Wenk MR, Shui G. Extensive characterization of human tear fluid collected using different techniques unravels the presence of novel lipid amphiphiles. *J Lipid Res.* 2014;55(2):289-298. <https://doi.org/10.1194/jlr.M044826>
- Butovich IA. On the presence of (O-acyl)-omega-hydroxy fatty acids and of their esters in human meibomian gland secretions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(1):639-641. Published 2011 Feb 1. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-7028>
- Lam SM, Tong L, Yong SS, et al. Meibum lipid composition in Asians with dry eye disease. *PLoS One.* 2011;6(10):e24339. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0024339>
- Lam SM, Tong L, Duan X, et al. Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction. *J Lipid Res.* 2014;55(9):1959-1969. <https://doi.org/10.1194/jlr.P051185>
- Arita R, Mori N, Shirakawa R, et al. Meibum Color and Free Fatty Acid Composition in Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4403-4412. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-16254>
- Butovich IA. On the presence and role of polar lipids in meibum. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6908-6911. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6328>
- Рикс Н.А., Труфанов С.В., Бутаба Р. Современные подходы к лечению дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии.* 2021;137(1):130-136.
- Riks IA, Trufanov SV, Butaba R. Modern approaches to the treatment of meibomian gland dysfunction. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2021;137(1):130-136. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113701130>
- Butovich IA, Lu H, McMahon A, et al. Biophysical and morphological evaluation of human normal and dry eye meibum using hot stage polarized light microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(1):87-101. Published 2014 Jan 7. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-13355>
- Tsai PS, Evans JE, Green KM, et al. Proteomic analysis of human meibomian gland secretions. *Br J Ophthalmol.* 2006;90(3):372-377. <https://doi.org/10.1136/bjo.2005.080846>
- Jauhainen M, Setälä NL, Ehnholm C, et al. Phospholipid transfer protein is present in human tear fluid. *Biochemistry.* 2005;44(22):8111-8116. <https://doi.org/10.1021/bi050151k>
- Glasgow BJ. Evidence for Phospholipids on the Surface of Human Tears. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(14):19. <https://doi.org/10.1167/iovs.61.14.19>
- Jeyalatha MV, Qu Y, Liu Z, et al. Function of meibomian gland: Contribution of proteins. *Exp Eye Res.* 2017;163:29-36. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.06.009>
- Yamada M, Mochizuki H, Kawai M, Tsubota K, Bryce TJ. Decreased tear lipocalin concentration in patients with meibomian gland dysfunction. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(7):803-805. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.055822>
- Tiffany JM. Refractive index of meibomian and other lipids. *Curr Eye Res.* 1986;5(11):887-889. <https://doi.org/10.3109/02713688609029242>
- Koçak I, Orgül S, Flammer J. Variability in the measurement of corneal temperature using a noncontact infrared thermometer. *Ophthalmologica.* 1999;213(6):345-349. <https://doi.org/10.1159/000027452>
- Arita R, Itoh K, Maeda S, Maeda K, Amano S. A newly developed non-invasive and mobile pen-shaped meibography system. *Cornea.* 2013;32:242-247. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e31825425ef>
- Daniel E, Maguire MG, Pistilli M, et al. Grading and baseline characteristics of meibomian glands in meibography images and their clinical associations in the Dry Eye Assessment and Management (DREAM) study. *Ocul Surf.* 2019;17(3):491-501. <https://doi.org/10.1016/j.jtos.2019.04.003>
- Shimazaki J, Sakata M, Tsubota K. Ocular surface changes and discomfort in patients with meibomian gland dysfunction. *Arch Ophthalmol.* 1995;113(10):1266-1270. <https://doi.org/10.1001/archoph.1995.01100100054027>
- Shimazaki J, Goto E, Ono M, Shimura S, Tsubota K. Meibomian gland dysfunction in patients with Sjögren syndrome. *Ophthalmology.* 1998;105(8):1485-1488. [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(98\)98033-2](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(98)98033-2)
- Su TY, Ho WT, Chiang SC, Lu CY, Chiang HK, Chang SW. Infrared thermography in the evaluation of meibomian gland dysfunction. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(7):554-559. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2016.09.012>
- Аветисов С.Э., Новиков И.А., Луцевич Е.Э., Рейн Е.С. Применение термографии в офтальмологии. *Вестник офтальмологии.* 2017;133(6):99-105.
- Avetisov SE, Novikov IA, Lucevich EE, Rejn ES. Use of infrared thermography in ophthalmology. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2017;133(6):99-105. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133699-104>
- Сафонова Т.Н., Луцевич Е.Э., Кинтукхина Н.П. Изменение микроциркуляции бульбарной конъюнктивы при различных заболеваниях. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(2):90-95.
- Safonova TN, Lucevich EE, Kintukhina NP. Microcirculatory changes in bulbar conjunctiva in various diseases. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2016;132(2):90-95. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2016132290-95>
- Сафонова Т.Н., Атыкова Е.Л., Кинтукхина Н.П., Резникова Л.В. Современные методы исследования морфофункционального состояния века при дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):276-281.
- Safonova TN, At'kova EL, Kintukhina NP, Reznikova LV. Modern methods of studying the morphofunctional state of the eyelids with dysfunction of the meibomian glands. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2018;134(5):276-281. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma201813405276>
- Сафонова Т.Н., Кинтукхина Н.П. Инволюционный блефарит: современные подходы к диагностике и лечению. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(1):43-47.
- Safonova TN, Kintukhina NP. Involutionary blepharitis: a modern approach to diagnostics and treatment. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology.* 2018;134(1):43-47. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma2018134143-47>
- Liang Q, Pan Z, Zhou M, et al. Evaluation of Optical Coherence Tomography Meibography in Patients with Obstructive Meibomian Gland Dysfunction. *Cornea.* 2015;34(10):1193-1199. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000563>
- Palamar M, Degirmenci C, Ertam I, Yagci A. Evaluation of Dry Eye and Meibomian Gland Dysfunction with Meibography in Patients with Rosacea. *Cornea.* 2015;34(5):497-499. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000393>
- Butovich IA. Meibomian glands, meibum, and meibogenesis. *Exp Eye Res.* 2017;163:2-16. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2017.06.020>
- Yang Y, Liang Y, Yang J, Ye F, Zhou T, Gongke L. Advances of supercritical fluid chromatography in lipid profiling. *J Pharm Anal.* 2019;9(1):1-8. <https://doi.org/10.1016/j.jpna.2018.11.003>

35. Chen J, Green KB, Nichols KK. Quantitative profiling of major neutral lipid classes in human meibum by direct infusion electrospray ionization mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(8):5730–5753. <https://doi.org/10.1167/jovs.12-10317>
36. de Souza GA, Godoy LM, Mann M. Identification of 491 proteins in the tear fluid proteome reveals a large number of proteases and protease inhibitors. *Genome Biol*. 2006;7(8):R72. <https://doi.org/10.1186/gb-2006-7-8-R72>
37. Soria J, Durán JA, Etxebarria J, et al. Tear proteome and protein network analyses reveal a novel pentamer panel for tear film characterization in dry eye and meibomian gland dysfunction. *J Proteomics*. 2013;78:94–112. <https://doi.org/10.1016/j.jpro.2012.11.017>
38. Perumal N, Funke S, Pfeiffer N, Grus FH. Proteomics analysis of human tears from aqueous-deficient and evaporative dry eye patients. *Sci Rep*. 2016; 6:29629. Published 2016 Jul 20. <https://doi.org/10.1038/srep29629>

Поступила 19.04.2021
Received 19.04.2021
Принята к печати 02.06.2021
Accepted 02.06.2021

Современный взгляд на проблему недостаточной эффективности антиангиогенной терапии возрастной макулярной дегенерации

© О.В. ЗАЙЦЕВА^{1,2}, Н.В. НЕРОЕВА¹, Т.Д. ОХОЦИМСКАЯ¹, Е.В. БОБЫКИН³

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

Повышение эффективности анти-VEGF-терапии неоваскулярной («влажной») возрастной макулярной дегенерации (нВМД) является одним из приоритетных направлений развития современной ретинологии, что обусловлено значительной медицинской и социальной значимостью этого заболевания. В статье изложены современные представления о патобиологии и клинических проявлениях «неполного ответа на анти-VEGF-терапию» нВМД. Кроме того, представлены опубликованные предложения по совершенствованию терминологии и классификации ответа на терапию, а также по оценке правильности и эффективности проводимого лечения. Обсуждаются имеющиеся пути оптимизации терапии и определения показаний к ее прекращению в случаях бесперспективности.

Ключевые слова: возрастная макулярная дегенерация, антиангиогенная терапия, фенотипы неоваскуляризации, ответ на терапию, бесперспективность лечения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Зайцева О.В. — <https://orcid.org/0000-0003-4530-553X>

Нероева Н.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1038-2746>

Охочимская 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., Охочимская Т.Д., Бобыкин Е.В. Современный взгляд на проблему недостаточной эффективности антиангиогенной терапии возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):90–99.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202213801190>

Current view on the issue of insufficient effectiveness of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration

© O.V. ZAYTSEVA^{1,2}, N.V. NEROEVA¹, T.D. OKHOTSIMSKAYA¹, E.V. BOBYKIN³

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

²A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia

ABSTRACT

Due to the significant medical and social importance of neovascular (wet) age-related macular degeneration (wAMD), increasing the effectiveness of anti-VEGF therapy used to treat this disease is one of the high-priority problems in modern retinology. This article focuses on pathobiological aspects and clinical manifestations of incomplete responses to anti-VEGF therapy of wAMD, considers the proposed ways to improve the terminology and classification of responses to therapy, as well as the assessment of its correctness and effectiveness of the treatment. It also discusses the available ways to optimize anti-VEGF therapy and define the criteria of its termination in cases when the treatment proves to be futile.

Keywords: age-related macular degeneration, anti-VEGF therapy, neovascularization phenotypes, response to therapy, treatment futility.

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, Okhotsinskaya TD, Bobykin EV. Current view on the issue of insufficient effectiveness of anti-VEGF therapy for age-related macular degeneration. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):90–99. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma202213801190>

Проблема недостаточной эффективности антивазопролиферативной терапии (анти-VEGF-терапии; от англ. vascular endothelial growth factor — фактор роста эндотелия сосудов) неоваскулярной формы возрастной макулярной дегенерации (нВМД) сохраняет свою актуальность, несмотря на неослабевающий интерес исследователей и значительный объем сведений о ее возможных причинах, накопленный к настоящему времени [1–3].

В 2018 г. Американское общество ретинальных специалистов (The American Society of Retina Specialists, ASRS) провело опрос, в котором приняли участие 1029 офтальмологов из разных стран. На вопрос «Каковы самые большие неудовлетворенные потребности в лечении нВМД?» были получены следующие ответы. Вариант «Повышение эффективности» выбрали 31,9% докторов из США и 37,1% международных участников; «Снижение бремени лечения» — 73,2 и 66,1% соответственно; «Повышение безопасности» — 6,3 и 13,6%; «Долговременная/стабильная доставка [препарата]» — 56,3 и 70,6%; «Новые механизмы терапевтического действия» — 37,0 и 37,1% респондентов [4]. Эти результаты подтверждают, что повышение эффективности анти-VEGF-терапии нВМД — одно из приоритетных направлений развития ретинологии на современном этапе.

Недостаточная эффективность лечения является основной проблемой терапии нВМД и по оценкам самих пациентов. Недавно подведены итоги семантического анализа сообщений, опубликованных пациентами с нВМД или их родственниками в открытых русскоязычных источниках сети Интернет (форумы, социальные сети и т.п.). Использовалась новая запатентованная технология семантического анализа SemanticHub — анализа по смыслу, а не по ключевым словам, с применением технологий искусственного интеллекта. Наиболее обсуждаемым аспектом медицинской помощи при нВМД стала неэффективность лечения (26,4% упоминаний), на втором месте оказалась его высокая стоимость (17,2%), а на третьем недостаточная информированность о существующих возможностях лечения (13,8%) [5].

В то же время следует учитывать, что уровень удовлетворенности пациентов с нВМД результатами лечения является субъективной оценкой и определяется не столько собственно динамикой остроты зрения, служащей (наряду с анатомическими результатами) стандартным критерием эффективности лечения для врача, сколько возможностью достижения и сохранения определенного уровня зрительных

функций, например максимальной скорректированной остроты зрения (МКОЗ), достаточной для чтения [6].

Новая попытка разработать универсальный подход к интерпретации «неполного ответа на анти-VEGF-терапию» (англ. incomplete response to anti-VEGF-therapy, IRT) нВМД была предпринята в 2020 г. P.S. Mettu и соавт. [7]. Они выделили следующие составляющие проблемы: 1) постоянная экссудация жидкости; 2) неразрешившиеся или новые геморрагии; 3) прогрессирующие фиброзные изменения и/или 4) субоптимальная динамика остроты зрения. Первые три из них вместе составляют проблему «персистирующей активности заболевания» (ПАЗ — англ. persistent disease activity, PDA), сохраняющейся несмотря на проводимое лечение. Под «субоптимальным восстановлением зрения» (англ. suboptimal vision recovery, SVR) понимают неспособность достичь МКОЗ $\geq 20/40$ по Снеллену (эквивалент $\geq 0,5$ в десятичной системе), несмотря на достаточный объем анти-VEGF-терапии.

При ретроспективном анализе результатов лечения пациентов, получавших бевасицумаб и ранибизумаб, установлено, что серьезная ПАЗ или прогрессирование заболевания отмечалось по истечении 1 года лечения у 25% пациентов с макулярной неоваскуляризацией (МНВ) 2-го типа, у 41% пациентов с МНВ 1-го типа, а также в 61% глаз с отслойкой пигментного эпителия (ОПЭ) [8–10]. Сравнение с данными исследования PERSIST демонстрирует несколько меньший удельный вес таких случаев — 24,5% — в когорте пациентов, получавших афлиберцепт в течение года в режиме «лечить и увеличивать интервал» (англ. «Treat and extend», T&E) [11].

При анализе клинических проявлений ПАЗ представляет интерес разработанная Duke Center for Macular Diseases шкала активности нВМД (табл. 1), которая включает оценку маркеров активности заболевания, выявляемых с помощью оптической когерентной томографии (ОКТ) [интратетинальная (ИРЖ) или субретинальная жидкость (СРЖ), жидкость под ретинальным пигментным эпителием (РПЭ)], флуоресцентной ангиографии (ФАГ; активность, лиекелж) и фоторегистрации глазного дна (геморрагии) [9].

Анализ остаточной жидкости должен учитывать, что разные ее виды: ИРЖ, СРЖ (жидкость, расположенная между нейроэпителием и РПЭ), жидкость под РПЭ (например, в виде серозной ОПЭ) — имеют разный прогноз для зрения [3]. Высота ОПЭ не всегда ассоциирована со снижением МКОЗ. При этом важ-

Таблица 1. Шкала активности нВМД, разработанная Duke Center for Macular Diseases [9]

Table 1. Disease Activity Scale for wAMD developed by the Duke Center for Macular Diseases [9]

Степень активности	ОКТ			Флуоресцентная ангиография	Цветные фото глазного дна
	СОПЭ	ИРЖ	СРЖ	активность хориоидальной неоваскуляризации	кровоизлияния
Нет (0)	Плоская СОПЭ или следы жидкости под РПЭ (<25 мкм)	Нет или микрокисты	Нет или следы СРЖ (<10 мкм)	Равномерное окрашивание без ликеджа	Нет
Легкая (1)	Малая СОПЭ (25–199 мкм)	Малое количество ИРЖ (ТС <250 мкм)	Малое количество СРЖ (10–49 мкм)	Прогрессирующее окрашивание или следы ликеджа	Следы или точечные кровоизлияния
Умеренная (2)	Средняя СОПЭ (200–399 мкм)	Среднее количество ИРЖ (ТС 250–349 мкм)	Среднее количество СРЖ (50–99 мкм)	Активный ликедж площадью <0,5 ПД	Небольшое кровоизлияние площадью <0,5 ПД
Тяжелая (3)	Высокая СОПЭ (>400 мкм)	Большое количество ИРЖ (ТС ≥350 мкм)	Большое количество СРЖ (>100 мкм)	Активный ликедж площадью ≥0,5 ПД	Большое кровоизлияние площадью ≥0,5 ПД
Прогрессирующее заболевание	Свидетельства обострения заболевания по любому показателю активности заболевания, включая признаки фиброза, увеличение площади поражения или прогрессирование геморрагических изменений				

Примечание. СОПЭ — серозная отслойка пигментного эпителия, ТС — толщина сетчатки, ПД — площадь диска.

ным осложнением ОПЭ являются разрывы РПЭ, которые возникают спонтанно в 3–12,5% случаев, а на фоне проведения анти-VEGF-терапии в 3–24% случаев. Исходя из этого, некоторые авторы считают, что не следует лечить изолированную ОПЭ, а необходимо назначать анти-VEGF-терапию только при наличии СРЖ и/или ИРЖ, достигая тем самым баланса между угрозой недостаточного лечения и риском разрыва РПЭ [12–15].

Геморрагии, особенно субретиальные, могут приводить к необратимому снижению зрения. Причинами этого могут быть токсический эффект ионов железа на фоторецепторы и РПЭ, механическая сепарация фоторецепторов от РПЭ, вызывающая прямое повреждение клеток или образование фибринового сгустка, который приводит к повреждению тканевой архитектоники. Регулярная антиангиогенная терапия снижает риск развития кровоизлияний путем стабилизации тонких соединений между эндотелиальными клетками и повышения структурной целостности новообразованных сосудов [16–18].

Прогрессирующий фиброз (аномальное образование соединительной ткани под нейроэпителием или под РПЭ), по данным исследования САТТ, встречался в 24,7% случаев из всей выборки пациентов. При этом риск развития рубцовых изменений возрастал при МНВ 2-го типа и был ассоциирован с повышенным ликеджем флуоресцеина, большой зоной поражения, выраженным утолщением сетчатки, наличием СРЖ или отложений субретиального гиперрефлективного материала [19].

Специалисты Duke Center for Macular Diseases, основываясь на данных ретроспективных когортных исследований, а также результатах проспективного исследования PERSIST, идентифицировали шесть

морфологических фенотипов неоваскуляризации при нВМД: 1) артериоларный; 2) капиллярный; 3) смешанный капиллярно-артериоларный; 4) полипидная хориоваскулопатия (ПХВ) с разветвленной сосудистой сетью; 5) ретиальная ангиоматозная пролиферация (МНВ 3-го типа); 6) синдром хориоидального просачивания (англ., Choroidal leak syndrome), ассоциированный с пахихориоидальными заболеваниями. Предпочтительными методами для определения структуры мембраны являются ангиография с индоцианином зеленым (ИАГ), особенно высокоскоростная ИАГ и ИАГ с видеорегистрацией, а также ОКТ с функцией ангиографии [7, 8, 10, 11, 20, 21].

Артериоларный паттерн хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ) характеризуется высокой скоростью кровотока через крупные приводящие сосуды. Для него специфичны большое количество ветвящихся артериол, терминальные сосудистые анастомотические петли и минимальный капиллярный компонент. Ветвящиеся артериолы часто ассоциированы с ОПЭ, содержащей участки периваскулярного фиброза (содержимое средней рефлективности на ОКТ-сканах). Капиллярный паттерн, характеризующийся медленным заполнением, представляет собой гомогенный фокус из микрососудов (то, насколько хорошо видна их структура, зависит от разрешения ИАГ). Проанализировав пул впервые выявленных случаев МНВ при нВМД, авторы пришли к выводу, что капиллярные и смешанные неоваскулярные мембраны составляют суммарно около 20%, артериоларные — 35% (в совокупности с ПХВ — 55%), ретиальная ангиоматозная пролиферация и пахихориоидальные заболевания — по 10%. В 5% случаев дифференцировать морфологическую картину неоваскуляризации не удается.

В проспективном исследовании PERSIST была выявлена четкая взаимосвязь между гистологическим строением неоваскулярной мембраны и ответом на терапию [8, 9, 11]. Так, капиллярные и смешанные ХНВ имеют хороший ответ на терапию, и ПАЗ развивается только в 3% случаев. Наоборот, в глазах с артериолярным паттерном или ПХВ частота ПАЗ составляет около 60% случаев. У пациентов с артериолярным паттерном чаще встречаются остаточная жидкость и геморрагии и даже при первичном хорошем ответе на терапию чаще наблюдаются рецидивы [11]. По мнению авторов, причинами более частой ПАЗ в глазах с артериолярной ХНВ являются не только высокая проницаемость сосудов под действием VEGF, но и повышение экссудации из терминальных петель (артериовенозных анастомозов) и недостаточно сформированных сосудистых структур при наличии высокой скорости кровотока. Прогрессирующий фиброз связан с отложением экстрацеллюлярного матрикса, что также характерно для артериолярной ХНВ [7]. Клинические наблюдения показывают, что один тип неоваскуляризации обычно не переходит в другой, при этом на парном глазу развивается такой же ее тип, как и на первом глазу. Это наводит на мысль о системных причинах развития артериолярной ХНВ, а не только о локальных факторах или хронизации процесса.

В качестве основной версии формирования артериолярной ХНВ рассматривают ремоделирование неоваскулярной сети, вызванное макрофагами. Изучение лазер-индуцированной ХНВ у лабораторных мышей разного возраста (использовали инфракрасный лазер с длиной волны 810 нм с фокусом повреждения на РПЭ и внутренней хориоиде) выявило, что у молодых мышей образовывались ХНВ капиллярного типа, а у старых — артериолярного [22–24]. Эти данные соотносятся с тем фактом, что с возрастом в хориоиде человеческого глаза возрастает количество тканевых макрофагов, которые образуются из моноцитов циркулирующей крови [25, 26]. Также известно, что повышенное количество макрофагов наблюдается в артериолярной ХНВ и участках фиброза, а наличие неблагоприятной формы ХНВ коррелирует с высоким уровнем макрофагальных цитокинов [26, 27].

Кроме того, определенное влияние на дифференциацию ХНВ оказывают инфекционные агенты. Хроническое цитомегаловирусное инфицирование у мышей ассоциировано с формированием артериолярного паттерна ХНВ, что, по мнению D.M. Miller и соавт. [28], обусловлено опосредованным влиянием вируса на костный мозг и клетки-предшественники, так как непосредственно в ткани хориоидеи вирус не определялся. У человека инфицирование цитомегаловирусом повышает количество CD163⁺ макрофагов, что приводит к образованию фиброза [29]. Такое же действие было показано для хронического бакте-

риального инфицирования [30], а также для воздействия сигаретного дыма и никотина [31, 32]. Если развитие ВМД активизируется макрофаг-ассоциированным воспалением, то логично предположить, что противовоспалительные агенты могут играть протективную роль в отношении развития ХНВ. Так, например, ВМД редко встречается у пациентов, получающих системную терапию ревматических заболеваний. Превентивное назначение глюкокортикоидов интравитреально в эксперименте снижает риск развития ХНВ, поскольку предотвращает моноцитарно-макрофагальную инфильтрацию ткани сетчатки [33, 34]. При этом доказано, что интравитреальное введение глюкокортикоидов не дает каких-либо преимуществ в лечении уже имеющейся ХНВ и не предотвращает развитие фиброзных изменений [35].

Анализируя имеющиеся и перспективные направления лечения ПАЗ, следует назвать фотодинамическую терапию (ФДТ). Этот метод в настоящее время используется редко, однако он показал хорошие результаты при совместном применении с анти-VEGF-препаратами именно у больных с недостаточной эффективностью терапии [36, 37]. При этом эффективность сочетания ФДТ с разными анти-VEGF-агентами может значительно различаться. Например, при лечении ПХВ, по данным исследования EVEREST II, ранибизумаб в сочетании с ФДТ вертепорфином превзошел монотерапию ранибизумабом [38], а результаты исследования PLANET показали, что монотерапия афлиберцептом не уступает по эффективности комбинации препарата с ФДТ вертепорфином [39]. Перспективным представляется развитие новых комбинированных вариантов терапии неоваскуляризации. В частности, установлена высокая эффективность комбинации «блокатор ангиопоэтина-2 + афлиберцепт» [40, 41], а также сочетания блокаторов VEGF-C и VEGF-D с ранибизумабом [42–44].

Другим аспектом недостаточной эффективности лечения является субоптимальное восстановление зрения. По некоторым данным, у 55–60% пациентов, получающих анти-VEGF-терапию, МКОЗ не достигает 0,5 [45, 46]. Во многих случаях причины снижения зрения не вызывают сомнений — это необратимая потеря фоторецепторов, РПЭ, возникновение зон атрофии. Однако у некоторых пациентов существенные изменения РПЭ и фоторецепторов не выявляются, при этом зрение снижено значительно. Возможно, причина кроется в функциональных повреждениях фоторецепторов, в первую очередь колбочек, которые проявляются в нарушениях на уровне синаптической связи. В эксперименте показано, что синаптическая дисфункция развивается в нейросенсорной сетчатке над зоной ХНВ, приводя к нарушению функций, подтвержденному данными электроретинографии [47, 48]. Повреждение наблюдается на уровне синапса между фоторе-

Таблица 2. Клинические показатели и соответствующие контрольные значения, предложенные для проверки правильности ведения пациентов с нВМД в ретинальных центрах [54]**Table 2.** Clinical indicators and corresponding reference values proposed to test the appropriateness of wAMD patients' management at each Retina Center [54]

Клинический индикатор	Референсное значение
Время до установления диагноза	Диагноз должен быть поставлен в день первого посещения пациентом специалиста по заболеваниям сетчатки
Время от постановки диагноза до начала лечения	Лечение должно начаться в день постановки диагноза либо не позже 15 дней после этого события
Временной интервал между инъекциями во время периода загрузочных инъекций	4–5 нед
Среднее число инъекций для ранее не получавших лечения пациентов на первом году терапии	7 инъекций
Временной интервал между мониторинговым визитом и инъекцией при индивидуализированных режимах лечения	Инъекция в один день с мониторинговым визитом либо в течение 7 последующих дней

цептором и биполярной клеткой. Причиной синаптической дисфункции считают активацию клеток Мюллера, которая, в свою очередь, ассоциирована с миграцией в сетчатку макрофагов из ретинальных сосудов. Данный феномен прогрессирует по мере роста неоваскулярной мембраны. Таким образом, воздействие на макрофаги представляется одной из потенциальных стратегий повышения эффективности лечения ВМД [49].

Другим изучаемым методом воздействия на субоптимальное восстановление зрения является подкожное введение элампретиды — нацеленного на митохондрии пептида, который устраняет митохондриальную дисфункцию. В рамках клинического исследования I фазы ReCLAIM препарат применялся при «сухой» ВМД, но при этом было отмечено повышение МКОЗ парного глаза с нВМД [50–52].

Продолжают изучаться генетические особенности заболевания, в том числе в аспекте взаимосвязи с эффективностью лечения. В частности, отечественными специалистами установлена зависимость ответа пациентов с нВМД на анти-VEGF-терапию от длины теломер лейкоцитов, рассматриваемой сегодня в качестве одного из генетических маркеров старения: у пациентов с большей длиной теломер лейкоцитов чаще наблюдали переход активной неоваскулярной мембраны в неактивную уже после трех введений ингибитора ангиогенеза, в то время как при меньших значениях этого показателя чаще сохранялась активность неоваскуляризации, что определяло потребность в большем числе интравитреальных инъекций [53].

Наряду с изучением патогенетических механизмов, определяющих ответ на терапию, и разработкой новых направлений лечения представляют интерес современные клинические подходы к оценке эффективности анти-VEGF-терапии. Каким образом оценить адекватность проведения анти-VEGF-терапии в современных условиях? В 2020 г. группа экспертов из Италии предложила ряд критериев для оценки правильности ведения пациентов с нВМД (табл. 2) [54]. Анализ данных показателей полезен

при планировании действий по оптимизации работы системы здравоохранения, однако, чтобы реализовать такой подход на практике, требуются согласованные усилия всех сторон, участвующих в оказании медицинской помощи.

В 2020 г. группой экспертов по заболеваниям сетчатки были разработаны определения понятий и введена единая терминология для описания показателей приверженности и соблюдения анти-VEGF терапии у пациентов с нВМД. Использовали метод, называемый «дельфийский консенсус»: эксперты указали свое согласие с каждым определением по шкале от 1 до 10. Полученный средний балл составил от 8,33 до 9,75; это указывает на то, что консенсус был достигнут. Были даны следующие основные определения. «Несоблюдение режима лечения» (англ. nonadherence) определяется как пропуск двух или более посещений для лечения или мониторинга в течение 12 мес, при этом посещение считается пропущенным, если пациент не является в клинику более 2 нед после рекомендованной даты (вне зависимости от причины неявки). Под «отсутствием приверженности» (англ. nonpersistence) понимают ситуацию, если пациент пропустил лечебный или контрольный визит по какой-либо причине и/или повторные визиты не запланированы по какой-либо причине в течение 6 мес. По мнению авторов, новые определения помогут врачам лучше идентифицировать приверженность пациентов и выстроить стратегию терапии [55].

Интересный подход представлен в предложенной в 2021 г. классификации ответов на анти-VEGF-терапию нВМД «10 баллов» [56] (рис. 1). Достоинствами этой классификации являются простота, наглядность и попытка предложить варианты оптимизации лечения в зависимости от его результатов. При этом обращают на себя внимание и существенные недостатки. В частности, оценка значения персистирующей СРЖ не соответствует современным представлениям, изложенным нами ранее, а из предлагаемых тактических решений в настоящее время доступны лишь уточнение диагноза,

Балл	Результат лечения	Ответ	Тактика
10	Режим T&E: нет жидкости (СРЖ/ИРЖ) ≥ 4 мес	Превосходный	Нет необходимости в изменениях
9	Режим T&E: нет жидкости (СРЖ/ИРЖ) ≥ 3 мес		
8	Режим T&E: нет жидкости (СРЖ/ИРЖ) $\geq 2,5$ мес	Хороший	Препарат с большей длительностью действия?
7	Режим T&E: нет жидкости (СРЖ/ИРЖ) ≥ 2 мес		Препарат с большей длительностью действия
6	Режим T&E: нет жидкости (СРЖ/ИРЖ) ≥ 1 мес	Удовлетворительный	Препарат с большей длительностью действия / устройство с медленным высвобождением*
5	Режим T&E: нет жидкости (СРЖ/ИРЖ) в течение 1 мес		
4	Режим T&E: персистирующая МИНИМАЛЬНАЯ СРЖ (< 75 мкм)	Приемлемый	Препарат с большей длительностью действия / устройство с медленным высвобождением
3	Режим T&E: персистирующая СРЖ и отсутствие снижения МКОЗ от исходного уровня		
2	Режим T&E: персистирующая ИРЖ и отсутствие снижения МКОЗ от исходного уровня	Плохой	Пересмотр диагноза Устройство с медленным высвобождением Комбинированное лечение Альтернативное лечение
1	Режим T&E: персистирующая ИРЖ или СРЖ со снижением МКОЗ относительно исходного уровня		
		Отсутствует	Прекращение лечения / пересмотр диагноза Альтернативное лечение

Примечание. * – портовая система доставки (PDS) [57].

Рис. 1. Классификация ответа на анти-VEGF-терапию нВМД 10 баллов [56].

Fig. 1. The 10 score classification of response to anti-VEGF therapy for wet age-related macular degeneration [56].

смена анти-VEGF-препарата и прекращение лечения (а также, возможно, комбинация антиангиогенной и фотодинамической терапии).

С позиции клинической практики несомненный интерес предоставляют рекомендации по ведению пациентов с нВМД, которые плохо реагируют на анти-VEGF-терапию, предложенные Руководящим комитетом Академии зрения (Vision Academy Steering Committee). Представленный алгоритм (рис. 2) призван помочь в определении рациональной лечебной тактики. Алгоритм учитывает аспекты, которые могут вызвать субоптимальный ответ на анти-VEGF-терапию, такие как недостаточное лечение или неправильно установленный диагноз, а также факторы, которые могут препятствовать продолжению лечения, например осложнения, вызванные инъекциями или лекарствами. Эти факторы необходимо учитывать для корректировки протоколов лечения. Если слабый ответ на лечение сохраняется после смены анти-VEGF-агента и не наблюдается изменений в ответе после приостановки лечения в течение заранее определенного периода времени («пауза в лечении»), то анти-VEGF-терапия может считаться бесперспективной и должна быть приостановлена [58].

Термин «тщетность (бесперспективность) медицинской помощи» (англ. medical futility) описывает ситуации, в которых терапия не имеет реалистичных шансов оказать такой эффект, который пациент

мог бы счесть для себя положительным [59]. Прекращение терапии в случае ее бесперспективности может рассматриваться в следующих случаях: МКОЗ в глазу, получающем терапию, снизилось не менее чем на 15 букв ETDRS в течение двух последних визитов, причем это снижение связано с нВМД (а не с другими патологиями); МКОЗ в глазу, получающем терапию, снизилось не менее чем на 30 букв ETDRS по сравнению с исходным уровнем и/или лучшими показателями, достигнутыми в ходе лечения; существуют явные признаки ухудшения морфологии неоваскулярной мембраны, несмотря на грамотную терапию. Перед прекращением лечения необходимо удостовериться в том, что пациент действительно больше не отвечает на терапию используемыми анти-VEGF-препаратами; в корректности диагноза нВМД; в том, что у пациента одностороннее поражение и высокая МКОЗ парного глаза (при этом не следует забывать про регулярный мониторинг второго глаза); в том, что анти-VEGF-терапия проводилась регулярно и согласно выбранному режиму дозирования [60].

Специалисты Королевского колледжа офтальмологов (The Royal College of Ophthalmologists; Великобритания) выделили следующие группы пациентов: с терминальной стадией заболевания или фиброзом (при обязательном сохранении бдительности в отношении изменений МКОЗ парного глаза), не реагирующие на лечение; достигшие стабильной ремиссии (отсутствие признаков активности заболева-

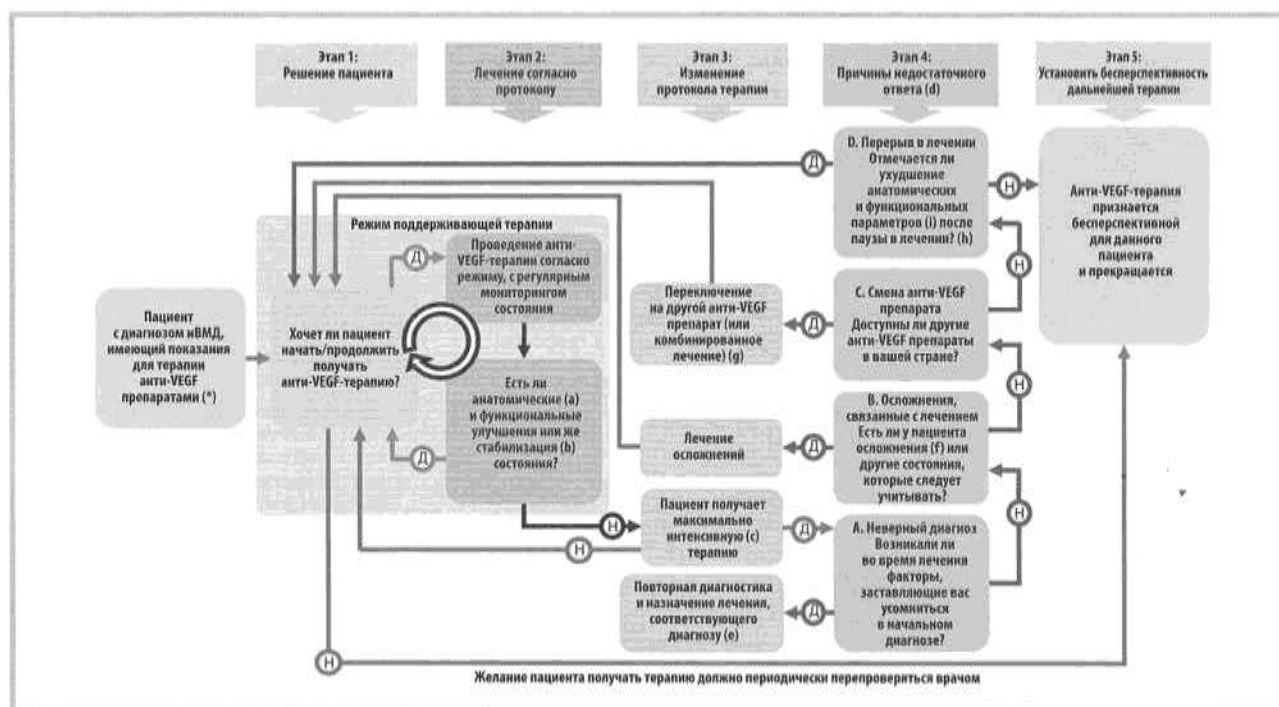


Рис. 2. Алгоритм определения бесперспективности анти-VEGF-терапии у пациентов с нВМД [58].

*Все следующее применимо к рассматриваемому глазу: у пациента односторонняя или двусторонняя нВМД (алгоритм предназначен для хуже видящего глаза); анти-VEGF вводили правильно и своевременно ранее леченным пациентам; отсутствует необратимое повреждение центра макулы, несовместимое с улучшением зрения при анти-VEGF-терапии; размер поражения ≤ 12 диаметров диска в наибольшем линейном измерении; есть доказательства прогрессирования заболевания, наблюдаемые с помощью ФАГ или недавних изменений МКОЗ. В алгоритме «бесперспективность» определяется как состояние, при котором рекомендуется приостановить лечение, что не ограничивается медицинской бесперспективностью; а) изменения ОКТ также должны быть рассмотрены здесь в соответствии с критериями, специфичными для региона и врача; б) в соответствии с критериями, специфичными для региона; в) «максимальная терапия» определяется как самый короткий интервал между приемами, составляющий 2–4 нед (в соответствии с критериями, зависящими от региона и врача); д) «неадекватный ответ» определяется как прогрессирующее ухудшение МКОЗ на $\geq X$ букв от исходного уровня в глазу, получающем лечение в первичной фазе (X определяется региональными критериями); е) альтернативные варианты лечения доступны для подтипов нВМД, таких как ПХВ и ретикулярная ангиоматозная пролиферация; ф) осложнения могут также включать тромбозомболические явления (лечение анти-VEGF должно быть временно приостановлено, а затем возобновлено [период времени, определяемый региональными критериями]); г) когда альтернативная монотерапия против VEGF недоступна, врач может рассмотреть возможность комбинирования с ФДТ; h) «пауза в лечении» или «интервал без лечения» определяется как Y недель отсутствия лечения против VEGF (Y определяется региональными критериями); i) «ухудшение» определяется как потеря Z букв по сравнению с исходным уровнем (Z определяется критериями, зависящими от региона).

Fig. 2. The algorithm for determining futility of anti-VEGF treatment in patients with nAMD [58].

*All of the following apply to the eye in question: the patient has unilateral or bilateral nAMD (the algorithm is limited to the worse-seeing eye); anti-VEGF was administered in a correct and timely manner in previously treated patients; there is no permanent damage to the macular center that is incompatible with visual improvement by anti-VEGF treatment; lesion size is ≤ 12 times the disc area in greatest linear dimension; there is evidence of disease progression confirmed by fluorescein angiography or recent VA changes. In the algorithm, «futility» is defined as a state in which the recommendation is to suspend treatment, and is not limited to medical futility; а) OCT changes also to be considered here, in accordance with region- and physician-specific criteria; б) consistent with region-specific criteria; в) «maximal therapy» is defined as the shortest dosing interval of 2–4 weeks (as defined by region- and physician-specific criteria); д) «inadequate response» is defined as progressive deterioration of VA by $\geq X$ letters from baseline in the eye being treated in primary phase (X defined by region-specific criteria); е) alternative treatment options are available for subtypes of wAMD, such as PCV and RAP; ф) complications may also include thromboembolic events (anti-VEGF treatment should be suspended temporarily and then recommenced [with period of time defined by region-specific criteria]); г) when alternative anti-VEGF monotherapy is unavailable, the physician may consider combining it with photodynamic therapy; h) «treatment pause», or «treatment-free interval» is defined as Y weeks of no anti-VEGF treatment (Y defined by region-specific criteria); i) «worsening» is defined as loss of Z letters from baseline VA (Z defined by region-specific criteria).

ния на фоне двух-трех последовательных инъекций афлиберцепта, выполненных с интервалом в 16 нед, в рамках применения режима «лечить и увеличивать интервал») с соблюдением двухэтапного подхода — сначала ОКТ-мониторинг в течение 12–18 мес, а затем перевод под наблюдение специалиста по месту жительства [61].

Заключение

Таким образом, в настоящее время не существует единого подхода к определению и терминологии недостаточного ответа на анти-VEGF-терапию

нВМД. Наиболее всеобъемлющим следует признать термин «персистирующая активность заболевания», однако он тоже не универсален. При вынесении заключения о резистентности к проводимой терапии и недостаточном ответе на лечение следует анализировать и учитывать следующие факторы: возможный поздний ответ на терапию, правильность и регулярность проводимой терапии, корректность диагноза, правильность оценки критериев активности заболевания, адекватность ожиданий от терапии. При истинном недостаточном ответе возможны различные тактические решения, среди которых: перерыв в лечении, смена анти-VEGF-препарата,

переход на комбинированное лечение или полное прекращение терапии (в случае ее бесперспективности).

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.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- 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.S976531>
- Будзинская М.В., Плюхова А.А., Андреева И.В., Кузнецов А.В., Шеланкова А.В., Сорокин П.А. Фармакологический анализ резистентности к анти-VEGF-препаратам. *Офтальмология*. 2018;15(4):382-387. Budzinskaya MV, Plyukhova AA, Andreeva IV, Kuznetsov AV, Shelankova AV, Sorokin PA. Pharmacological Analysis of Resistance to Anti-VEGF Therapy. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya*. 2018;15(4):382-387. (In Russ.). <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2018-4-382-387>
- 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. 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>
- Stone TW, ed. ASRS 2018 Preferences and Trends Membership Survey. Chicago, IL. American Society of Retina Specialists; 2018. Accessed August 29, 2018. https://www.asrs.org/content/documents/_2018-pat-survey-results-for-website.pdf
- Zaytseva O, Neroev V, Zhulev Y, Petrakovskaya V, Paleeva A, Trifonova M, Efimenko I. Semantic analysis of patient voice in wet AMD and diabetic retinal disease: Patients' journey and healthcare experience. *Euretra 2021 Virtual Abstracts*. Type Free Paper, No. 38.
- Бобыкин Е.В., Коротких С.А., Крохалев В.Я., Буслаев Р.В., Береснева Н.С., Морозова О.В. Антиангиогенная терапия «влажной» возрастной макулярной дегенерации: анализ причин отказа пациентов от последующего наблюдения. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):66-74. Bobykin EV, Korotkih SA, Krokhalev VYa, Buslaev RV, Beresneva NS, Morozova OV. Anti-VEGF therapy of wet age-related macular degeneration: analysis of patients lost to follow-up. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(2):66-74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202113702166>
- Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Prog Retin Eye Res*. 2021;82:100906. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100906>
- Lad EM, Grunwald L, Mettu PS, Serrano NP, Crowell S, Cousins SW. Lesion Morphology on Indocyanine Green Angiography in Age-Related Macular Degeneration with Classic Choroidal Neovascular Membrane: Implications for Response to anti-VEGF Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(14):5161.
- Mettu PS, Crowell S, Shaw J, Grunwald L, Lad EM, Serrano N, Cousins SW. Neovascular Morphology on ICG Angiography Predicts Response to Anti-VEGF Therapy in Eyes with Serous Pigment Epithelial Detachments and Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(14):2654.
- Serrano NP, Shaw J, Mettu PS, Lad EM, Crowell S, Cousins SW. High-speed Indocyanine Green Angiography in Age Related Macular Degeneration With Fibrovascular Pigment Epithelial Detachments. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(14):1151.
- Mettu PS, Allingham MJ, Nicholas PC, Cousins SW. Neovascular Morphology by ICG Angiography and Response to Loading-Dose Anti-VEGF Therapy in Patients with Neovascular AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(12):No Pagination Specified.
- Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M. Retinal pigment epithelium tears: Classification, pathogenesis, predictors, and management. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(4):493-505. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.03.004>
- Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, Grunwald JE, Toth CA, Ferris FL 3rd, Fige SL. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-1761. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.03.045>
- Pauleikhoff D, Löffert D, Spital G, Radermacher M, Dohrmann J, Lommatzsch A, Bird AC. Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(7):533-538. <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0505-8>
- Guber J, Praveen A, Saeed MU. Higher incidence of retinal pigment epithelium tears after ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration with increasing pigment epithelium detachment height. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(11):1486-1487. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-303978>
- He X, Hahn P, Iacovelli J, Wong R, King C, Bhisitkul R, Massaro-Giordano M, Dunaief JL. Iron homeostasis and toxicity in retinal degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(6):649-673. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.07.004>
- Avery RL, Fekrat S, Hawkins BS, Bressler NM. Natural history of subfoveal subretinal hemorrhage in age-related macular degeneration. *Retina*. 1996;16(3):183-189. <https://doi.org/10.1097/00006982-199616030-00001>
- Altaweel MM, Daniel E, Martin DF, Mittra RA, Grunwald JE, Lai MM, Melamud A, Morse LS, Huang J, Ferris FL 3rd, Fine SL, Maguire MG; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials CATT Research Group. Outcomes of eyes with lesions composed of >50% blood in the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). *Ophthalmology*. 2015;122(2):391-398.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.020>
- Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, Jaffe GJ, Martin DF, Fine SL, Huang J, Ying GS, Hagstrom SA, Winter K, Maguire MG; Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research Group. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121(3):656-666. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.10.019>
- Cousins SW, Bearely S, Reinosa MA, Chi SL, Espinosa-Heidmann DG. Dynamic indocyanine green angiography-guided focal thermal laser treatment of fibrotic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(12):1677-1683. <https://doi.org/10.1007/s00417-008-0905-5>
- Bearely S, Espinosa-Heidmann DG, Cousins SW. The role of dynamic indocyanine green angiography in the diagnosis and treatment of retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(2):191-196. <https://doi.org/10.1136/bjo.2007.118760>
- Grossniklaus HE, Kang SJ, Berglin L. Animal models of choroidal and retinal neovascularization. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):500-519. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2010.05.003>
- Espinosa-Heidmann DG, Suner I, Hernandez EP, Frazier WD, Csaky KG, Cousins SW. Age as an independent risk factor for severity of experimental choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(5):1567-1573.
- Espinosa-Heidmann DG, Malek G, Mettu PS, Caicedo A, Saloupis P, Gach S, Dunnon AK, Hu P, Spiga MG, Cousins SW. Bone marrow transplantation transfers age-related susceptibility to neovascular remodeling in murine

- laser-induced choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(12):7439-7449. <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12546>
25. McLeod DS, Bhutto I, Edwards MM, Silver RE, Seddon JM, Luty GA. Distribution and Quantification of Choroidal Macrophages in Human Eyes With Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016; 57(14):5843-5855. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20049>
 26. Kent D, Sheridan C. Choroidal neovascularization: a wound healing perspective. *Mol Vis*. 2003;9:747-755.
 27. Reddy VM, Zamora RL, Kaplan HJ. Distribution of growth factors in subfoveal neovascular membranes in age-related macular degeneration and presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1995;120(3): 291-301. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)72158-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)72158-0)
 28. Miller DM, Espinosa-Heidmann DG, Legra J, et al. The association of prior cytomegalovirus infection with neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):323-328. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2004.03.018>
 29. Nikitina E, Larionova I, Choinzonov E, Kzhyskowska J. Monocytes and Macrophages as Viral Targets and Reservoirs. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2821. <https://doi.org/10.3390/ijms19092821>
 30. Mettu PS, Saloupis P, Cousins SW. PAMP Stimulation of Macrophages Promotes Neovascular Remodeling in Experimental Choroidal Neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(13):1198.
 31. Yuan F, Fu X, Shi H, Chen G, Dong P, Zhang W. Induction of murine macrophage M2 polarization by cigarette smoke extract via the JAK2/STAT3 pathway. *PLoS One*. 2014;9(9):e107063. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0107063>
 32. Yang XF, Yin Y, Wang H. Vascular inflammation and atherogenesis are activated via receptors for PAMPs and suppressed by regulatory T cells. *Drug Discov Today Ther Strateg*. 2008;5(2):125-142. <https://doi.org/10.1016/j.ddstr.2008.11.003>
 33. McGeer PL, Sibley J. Sparing of age-related macular degeneration in rheumatoid arthritis. *Neurobiol Aging*. 2005;26(8):1199-1203. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2005.02.003>
 34. Ishibashi T, Miki K, Sorgente N, Patterson R, Ryan SJ. Effects of Intravitreal Administration of Steroids on Experimental Subretinal Neovascularization in the Subhuman Primate. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(5):708-711. <https://doi.org/10.1001/archophth.1985.01050050100026>
 35. Ambati J, Atkinson JP, Gelfand BD. Immunology of age-related macular degeneration. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(6):438-451. <https://doi.org/10.1038/nri3459>
 36. Будзинская М.В., Гурова И.В., Шеголева И.В., Лошенов В.Б., Шевчик С.А., Кузьмин С.Г., Воронцов Г.Н. Комбинированная терапия экссудативной формы возрастной макулярной дегенерации сетчатки. *Фотодинамическая терапия и фотодиагностика*. 2013;2(1):20-24. Budzinskaya MV, Gurova IV, Schegoleva IV, Loschenov VB, Shevchik SA, Kuzjmin SG, Vorogtsov GN. Combined modality therapy for exudative form of age-related macular degeneration. *Photodynamic Therapy and Photodiagnosis = Fotodinamicheskaya terapiya i fotodiagnostika*. 2013;2(1):20-24 (In Russ.).
 37. Бобыкин Е.В., Морозова О.В., Береснева Н.С. Лечение заболеваний макулы: резюме ключевых рандомизированных клинических исследований. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(4):137-148. Bobykin EV, Morozova OV, Beresneva NS. Treatment of macular diseases: an overview of key randomized clinical trials. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftalmologicheskij zhurnal*. 2021;14(4):137-148 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-4-137-148>
 38. Koh A, Lai TYY, Takahashi K, et al. Efficacy and Safety of Ranibizumab With or Without Verteporfin Photodynamic Therapy for Polypoidal Choroidal Vasculopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2017; 135(11):1206-1213. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.4030>
 39. Wong TY, Ogura Y, Lee WK, et al. Efficacy and safety of intravitreal Aflibercept for polypoidal choroidal vasculopathy: two-year results of the Aflibercept in polypoidal choroidal vasculopathy study. *Am J Ophthalmol*. 2019; 204:80-89. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.02.027>
 40. Shen J, Frye M, Lee BL, et al. Targeting VE-PTP activates TIE2 and stabilizes the ocular vasculature. *J Clin Invest*. 2014;124(10):4564-4576. <https://doi.org/10.1172/JCI74527>
 41. Hussain RM, Neiveem AE, Kansara V, Harris A, Ciulla TA. Tie-2/Angiopoietin pathway modulation as a therapeutic strategy for retinal disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2019;28(10):861-869. <https://doi.org/10.1080/13543784.2019.1667333>
 42. Dugel PU, Boyer DS, Antoszyk AN, et al. Phase I Study of OPT-302 Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factors C and D for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(3):250-263. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2019.10.008>
 43. Cabral T, Lima LH, Mello LGM, et al. Bevacizumab Injection in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Increases Angiogenic Biomarkers. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(1):31-37. <https://doi.org/10.1016/j.oret.2017.04.004>
 44. Al-Kharsan H, Hussain RM, Ciulla TA, Dugel PU. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2019;20(15):1879-1891. <https://doi.org/10.1080/14656566.2019.1636031>
 45. Peden MC, Suñer JJ, Hammer ME, Grizzard WS. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015; 122(4):803-808. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.11.018>
 46. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Gomes AV, Warburton J, Weichselberger A, Holz FG; HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.04.017>
 47. Espinosa-Heidmann DG, Reinoso MA, Pina Y, Csaky KG, Caicedo A, Cousins SW. Quantitative enumeration of vascular smooth muscle cells and endothelial cells derived from bone marrow precursors in experimental choroidal neovascularization. *Exp Eye Res*. 2005;80(3):369-378. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.10.005>
 48. Caicedo A, Espinosa-Heidmann DG, Piña Y, Hernandez EP, Cousins SW. Blood-derived macrophages infiltrate the retina and activate Muller glial cells under experimental choroidal neovascularization. *Exp Eye Res*. 2005;81(1): 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2005.01.013>
 49. Lad EM, Cousins SW, Van Arnam JS, Proia AD. Abundance of infiltrating CD163+ cells in the retina of postmortem eyes with dry and neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2015;253(11):1941-1945. <https://doi.org/10.1007/s00417-015-3094-z>
 50. Allingham MJ, Mettu PS, Cousins SW. Elamipretide, a Mitochondrial-Targeted Drug, for the Treatment of Vision Loss in Dry AMD with High Risk Drusen: Results of the Phase I ReCLAIM Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(9):361.
 51. Cousins SW, Allingham MJ, Mettu PS. Elamipretide, a Mitochondria-Targeted Drug, for the Treatment of Vision Loss in Dry AMD with Noncentral Geographic Atrophy: Results of the Phase I ReCLAIM Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(9):974.
 52. Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Effects of the Mitochondria-Targeted Drug Elamipretide on Leakage-Independent Vision Loss in Fellow Eyes with Neovascular AMD in the ReCLAIM Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(9):358.
 53. Фурсова А.Ж., Дербенева А.С., Тарасов М.С., Никulich И.Ф., Девяткин В.А., Телегина Д.В., Колосова Н.Г., Кожевникова О.С. Длина теломер лейкоцитов и ответ на антиангиогенную терапию у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. *Успехи геронтологии*. 2021;34(6):823-830. Fursova AZh, Derbeneva AS, Tarasov MS, Nikulich IF, Devyatkin VA, Telagina DV, Kolosova NG, Kozhevnikova OS. Leukocyte Telomere Length and Response to Antiangiogenic Therapy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Advances in Gerontology = Uspekhi gerontologii*. 2021;34(6):823-830. <https://doi.org/10.34922/AE.2021.34.6.002>
 54. Avitabile T, Boscia F, Dell'Erba A, Intorini U, Lanzetta P, Locatelli P, Ricci F, Staurengi G, Varano M, Zotti F. Definition of indicators of appropriateness in the management of neovascular age-related macular degeneration: An expert opinion. *Eur J Ophthalmol*. 2020;30(4):795-804. <https://doi.org/10.1177/1120672120915685>
 55. Okada M, Wong TY, Mitchell P, Eldem B, Talks SJ, Aslam T, Daien V, Rodriguez FJ, Gale R, Barratt J, Finger RP, Loewenstein A. Defining Nonadherence and Nonpersistence to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(7):769-776. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.1660>
 56. Monés J. Non-responders neovascular AMD concept and spectrum. Presentation at the EURETINA 2021 Virtual (Instructional Course 8: Non-Responders in Neovascular AMD, 09.09.2021).

57. FDA Approves Genentech's Port Delivery System, Susvimo, a First-of-Its-Kind Therapeutic Approach for Wet AMD. Accessed October 26, 2021. <https://eyewire.news/news/fda-approves-genentechs-port-delivery-system-susvimo-a-first-of-its-kind-therapeutic-approach-for-wet-amd>
58. Wong DT, Lambrou GN, Loewenstein A, Pearce I, Okada AA. Vision Academy Steering Committee. Suspending treatment of neovascular age-related macular degeneration in cases of futility. *Retina*. 2020;40(6):1010-1020. <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002713>
59. Schneiderman LJ. Defining Medical Futility and Improving Medical Care. *J Bioeth Inq*. 2011;8(2):123-131. <https://doi.org/10.1007/s11673-011-9293-3>
60. The Royal College of Ophthalmologists. Age-related macular degeneration: guidelines for management. September 2013. Accessed October 21, 2021. <https://www.rcophth.ac.uk/wp-content/uploads/2014/12/2013-SCI-318-RCOphth-AMD-Guidelines-Sept-2013-FINAL-2.pdf>
61. Ross AH, Downey L, Devonport H, Gale RP, Kotagiri A, Mahmood S, Mehta H, Narendran N, Patel PJ, Parmar N, Jain N. Recommendations by a UK expert panel on an aflibercept treat-and-extend pathway for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2020;34(10):1825-1834. <https://doi.org/10.1038/s41433-019-0747-x>

Поступила 27.10.2021

Received 27.10.2021

Принята к печати 25.01.2022

Accepted 25.01.2022

Перспективы раннего выявления кератоконуса на основе построения систем машинной диагностики структурных изменений роговицы

© С.Э. АВЕТИСОВ^{1,2}, В.Н. ГРИДИН¹, И.А. БУБНОВА^{1,3}, А.С. ЛЕБЕДЕВ³, И.А. НОВИКОВ^{1,3}

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;

³ФГБУН «Центр информационных технологий в проектировании РАН», Одинцово, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена проблеме диагностики субклинического кератоконуса (КК), необходимость выявления ранних признаков которого в первую очередь связана с потенциальной возможностью развития ятрогенной кератоконии в случаях гиподиагностики заболевания при определении условий для проведения лазерных кераторефракционных вмешательств, предполагающих уменьшение толщины роговицы. Общепринятые на сегодняшний день алгоритмы ранней машинной диагностики КК в основном базируются на анализе различных морфометрических показателей роговицы, отражающих индуцированные структурными нарушениями изменения ее формы и толщины. Прямое выявление характерных для раннего КК структурных изменений роговицы требует использования высокотехнологичных и не всегда применимых в повседневной клинической практике методов визуализации. Предлагаемый в данном исследовании перспективный подход базируется на том, что цифровое изображение «срезы» роговицы, получаемое с помощью широко используемых в клинической практике серийных анализаторов типа Шаймпфлюг-камеры, обеспечивает получение косвенной информации о структуре эпителиального слоя, локальное утолщение которого имеет место в начальных стадиях КК. Именно этот критерий заложен в предлагаемую систему машинной диагностики КК. Проведенные исследования показали высокую чувствительность данного алгоритма, повышения специфичности которого можно добиться за счет привлечения известных диагностических показателей КК.

Ключевые слова: кератоконус, Шаймпфлюг-камера, кератотопография, оптическая когерентная томография, эпителий роговицы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аветисов С.Э. — e-mail: info@eyeacademy.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>

Гридин В.Н. — e-mail: info2@ditc.ras.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7825-5992>

Бубнова И.А. — e-mail: bubnovai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>

Лебедев А.С. — e-mail: tementy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8940-8269>

Новиков И.А. — e-mail: i.novikov@niigb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4898-4662>

Автор, ответственный за переписку: Бубнова И.А. — e-mail: bubnovai@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Аветисов С.Э., Гридин В.Н., Бубнова И.А., Лебедев А.С., Новиков И.А. Перспективы раннего выявления кератоконуса на основе построения систем машинной диагностики структурных изменений роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):100–106. <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801100>

Prospects for early detection of keratoconus based on systems built for computer-assisted diagnostics of structural changes in the cornea

© S.E. AVETISOV^{1,2}, V.N. GRIDIN¹, I.A. BUBNOVA^{1,3}, A.S. LEBEDEV³, I.A. NOVIKOV^{1,3}

¹Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;

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

³Center of Information Technologies in Design, Russian Academy of Sciences, Odintsovo, Russia

ABSTRACT

The article is devoted to the problem of diagnosing subclinical keratoconus (KK). The need to identify early signs of KK is primarily associated with the potential for the development of iatrogenic keratoectasia in cases of underdiagnosis of the disease when determining the conditions for laser keratorefractive surgery involving a decrease in the thickness of the cornea. Today generally accepted algorithms for early computer-assisted diagnosis of KK are mainly based on the analysis of various morphometric parameters of the cornea, reflecting changes in its shape and thickness induced by structural abnormalities. Direct detection of structural changes in the cornea characteristic of early KK requires the use of high-tech imaging methods that are not always applicable in everyday clinical practice. The promising approach proposed in this study is based on the fact that a digital image of a corneal «slice» obtained using serial analyzers such as the Scheimpflug camera widely used in clinical practice provides indirect information about the structure of the epithelial layer, the local thickening of which takes place in the initial stages KK. It is this criterion that underlies the proposed system of computer-assisted diagnosis of KK. The carried out studies have shown the high sensitivity of this algorithm, and its specificity can be increased by involving the known diagnostic indicators of KK.

Keywords: keratoconus, sheimpflug camera, corneal topography, optical coherence, corneal epithelium.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Avetisov S.E. — e-mail: info@eyecademy.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7115-4275>
 Gridin V.N. — e-mail: info2@ditc.ras.ru; <https://orcid.org/0000-0001-7825-5992>
 Bubnova I.A. — e-mail: bubnovai@mail.ru; <https://orcid.org/0000-0003-1721-9378>
 Lebedev A.S. — e-mail: tementy@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-8940-8269>
 Novikov I.A. — e-mail: i.novikov@niigb.ru; <https://orcid.org/0000-0003-4898-4662>
 Corresponding author: Bubnova I.A. — e-mail: bubnovai@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Avetisov SE, Gridin VN, Bubnova IA, Lebedev AS, Novikov IA. Prospects for early detection of keratoconus based on systems built for computer-assisted diagnostics of structural changes in the cornea. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):100–106. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma202213801100>

Кератоконус (КК) — эктатическое заболевание роговицы, которое проявляется прогрессирующим изменением ее формы и истончением, что влечет за собой снижение остроты зрения вследствие нарушения регулярности поверхности и формирования иррегулярного астигматизма, как правило, требующего назначения жестких контактных линз специального дизайна [1, 2]. Согласно результатам различных исследований, КК манифестирует во второй-третьей декаде жизни и является мультифакторным заболеванием, в формировании которого определенное значение имеют как эндо-, так и экзогенные факторы [3–5].

По данным многочисленных исследований, за последние 15–20 лет произошло значительное увеличение уровня заболеваемости — с 1:2000 до 1:375 [6, 7]. Несмотря на то что в разных регионах этот показатель может существенно различаться [8, 9], общая тенденция к росту случаев выявления КК сохраняется во многих странах; так, например, в Израиле в 2011 г. зарегистрирован уровень заболеваемости 1:43, а в 2014 г. — уже 1:31 [10, 11]. Увеличение показателя заболеваемости КК в основном связывают с совершенствованием диагностики заболевания на ранних стадиях, в частности с широким внедрением в клиническую практику таких методов, как кератотопография и оптическая когерентная томография (ОКТ) роговицы [12–15].

Для характеристики ранних стадий заболевания используют равнозначные по смыслу термины («латентный», «субклинический», «доклинический», «начальный» КК), принимая во внимание, с одной стороны, практически полное отсутствие клинической симптоматики, а с другой — реальные сложности дифференциальной диагностики начальных стадий КК и прямого роговичного астигматизма с асимметрией рефракции. По сути, наиболее часто встречаемой формулировкой при отказе пациентам в рефракционной операции является «подозрение на КК» (в 29,1% случаев), тогда как установленный диагноз КК фигурирует лишь в 9,7% случаев [16]. Гиподиагностика КК при определении условий для проведения лазерной кераторефракционной операции может

привести к одному из самых тяжелых послеоперационных осложнений — ятрогенной кератэктазии, которая встречается в 0,05% случаев [17].

Помимо этого в случае выявления КК на доклинической стадии возможно решение вопроса о проведении процедуры кросслинкинга роговичного коллагена, которая в ряде случаев позволяет остановить или значительно замедлить развитие заболевания [18].

Современное состояние проблемы ранней диагностики кератоконуса

В ранней диагностике КК можно выделить два направления: биометрическое (а точнее, морфометрическое) и структурное, которые предполагают соответственно измерение показателей формы, толщины роговицы и оценку изменений ее нормального строения. Логично предположить, что нарушения формы и толщины роговицы при КК, являясь следствием структурных изменений, возникают в более поздние сроки. Тем не менее, согласно рекомендациям Международного экспертного совета по эктатическим заболеваниям роговицы, диагностика латентного КК должна базироваться на топо- и томографической оценке состояния роговицы с помощью ротационной Шаймпфлюг-камеры и/или ОКТ переднего сегмента глаза [19]. В стандартное программное обеспечение данных приборов включены алгоритмы, учитывающие различные морфометрические параметры роговицы и рассчитывающие показатели вероятности развития КК, что существенно повышает эффективность диагностики латентного КК, но не исключает полностью возможность ошибок.

Следует отметить, что исторически попытки ранней диагностики КК базировались на результатах оценки изменений структуры роговицы с помощью стандартной биомикроскопии. Отмечено, что при КК роговица может иметь характерные структурные изменения: симптом фэйерверка (зона разреженности стромы роговицы на вершине) [20], симптом Флейшера (субэпителиальные парацентральные

Таблица 1. Морфометрические (М) и структурные (С) признаки КК и частота их встречаемости (в %) на разных стадиях заболевания
Table 1. Morphometric (M) and structural (S) signs of KK and the frequency of their occurrence (%) at various stages of the disease

Признак	Характер признака	Ранний КК	Развитой КК
Смещение локального участка укручения роговицы ниже центра*	М	35,9	79,4
Роговичный астигматизм с асимметрией по отношению к горизонтальной оси*	М	12,3	44,0
Роговичный астигматизм с асимметрией по отношению к вертикальной оси*	М	21,5	99,9
Увеличение средних значений элевации передней поверхности*	М	39,6	60,7
Увеличение средних значений элевации задней поверхности*	М	29,4	99,9
Индекс смещения вершины относительно центра**	М	42,6	83,1
Индекс вертикальной асимметрии**	М	25,5	—
Индекс КК**	М	59,2	—
Симптом Фейерверка***	С	73,6	—
Симптом Флейшера***	С	48,2	—
Линии Вогта***	С	—	88,9
Снижение ошибки вычисления радиуса кривизны роговицы	С	6 из 6	6 из 6
Увеличение яркости передней стромы на средней периферии	С	19 из 24 *	* —

Примечание. * — по данным Г.Б. Егоровой и А.Я. Роговой [22]; ** — по данным технического отчета OCULUS Optikgeräte GmbH (Германия, 2011–2017 гг.); *** — по данным Е.А. Каспаровой [20].

отложения светло-бежевого цвета), а также линии Вогта в виде вертикальных полос в задних слоях стромы [21]. Все эти признаки, безусловно, присутствуют на оптических срезах роговицы, захватываемых современными Шаймпфлюг-камерами и устройствами для ОКТ, но при этом они никогда не были должным образом формализованы и включены в так называемый машинный алгоритм обработки данных.

В табл. 1 обобщены результаты применения различных методов диагностики КК, предполагающие оценку морфометрических и структурных показателей роговицы: приведена частота встречаемости отклонений от границы нормальных значений на ранних и развитых стадиях заболевания.

Анализ данных литературы и собственные исследования указывают на возможность расхождения (дивергенцию) признаков КК по мере прогрессирования заболевания. Как видно из табл. 1, большая частота встречаемости на ранней стадии заболевания и, соответственно, более высокая потенциальная чувствительность для диагностики начального КК принадлежат признакам, описывающим не морфометрические, а структурные изменения в роговице. Однако в настоящий момент для реализации машинной диагностики КК в решающие правила экспертных систем и составные диагностические коэффициенты производители оборудования вводят только морфометрические признаки, которые более чувствительны на поздних стадиях заболевания.

Системы машинной диагностики в ранней диагностике кератоконуса

В перспективе использование структурных признаков позволит сделать автоматизированную диагностику начального КК существенно более точной,

что подтверждается результатами предварительных тестов. Основная проблема — выбрать среди множества признаков, отражающих изменения структуры, те, которые проявляют наибольшее сродство именно с начальным КК. В связи с этим в настоящее время для диагностики КК привлекаются новейшие компьютерные технологии машинного обучения на основе искусственного интеллекта, такие как «регрессионный анализ», «методы на основе дерева решений», «линейный дискриминантный анализ», «метод опорных векторов», «нейронные сети» [23].

В одном из сравнительных исследований наибольшую чувствительность (0,94) в отношении ранней диагностики КК показал «метод опорных векторов» (support vector machines, SVM), включающий такой набор параметров: сферический эквивалент рефракции, глубина передней камеры, среднее значение рефракции задней поверхности роговицы, толщина роговицы в центре, минимальная толщина роговицы. При этом наибольшую специфичность (0,90) продемонстрировал «метод ближайших соседей», в алгоритм которого были заложены возраст, сферический эквивалент рефракции, аксиальная длина глаза, толщина роговицы на вершине конуса и минимальная толщина роговицы [23]. В другом аналогичном исследовании наиболее эффективным оказался SVM, в котором использовали параметры роговицы, полученные с помощью ОКТ переднего сегмента глаза. Точность данного метода была наиболее высокой и составляла 0,95 при дифференцировании глаз с КК и контрольных глаз [24].

Следует отметить достаточно большой разброс результатов сравнения эффективности различных моделей для диагностики латентного КК. При изучении 22 параметров, полученных на основе анализа оптических срезов (принцип Шаймпфлюга), чувствительность SVM составила 0,79, а специфичность — 0,98 [25]. Для модели нейронной сети «многослой-

ный перцептрон» (15 параметров) эти показатели составили 0,90 и 0,90 соответственно [26]. Чувствительность и специфичность метода «логистической регрессии» при выявлении латентного КК составили 0,77 и 0,92 соответственно [27]. Максимальную — стопроцентную — чувствительность и специфичность при выявлении латентного КК показал метод регрессионного анализа, в котором учитывались 13 параметров, полученных с помощью оптических срезов роговицы и ОКТ [23]. При этом одним из показателей ОКТ была толщина эпителиального слоя, изменения которого в настоящее время рассматривают как один из ранних признаков КК. Тем не менее некоторые авторы критиковали дизайн данного исследования, отмечая, что, возможно, тестовая и обучающая выборки состояли из одних и тех же пациентов.

Следует отметить, что в настоящее время клиническая распространенность приборов для ОКТ существенно уступает анализаторам переднего сегмента глаза с ротационной Шаймпфлюг-камерой; возможно, это связано с большей стоимостью первых. Алгоритмы диагностики, применяемые в данных приборах, опираются на морфометрические параметры, а именно изменение геометрии и толщины роговицы. Между тем получаемый на основе оптических срезов показатель оптической плотности роговицы может опосредованно характеризовать структурное состояние эпителия.

Перспективы совершенствования машинной диагностики кератоконуса

Очевидно, что основная причина неудач, связанных с применением классического морфометрического подхода в ранней диагностике КК, — отсутствие значимых изменений формы задней и передней поверхностей роговицы, а также толщины роговицы в начальный момент развития заболевания. В настоящее время есть факты, позволяющие говорить о том, что при потере механической устойчивости и пластических изменениях стромы роговицы некоторое время объем деформации может быть компенсирован изменением толщины наиболее динамичного переднего слоя роговицы — эпителия [28]. В подобных исследованиях, базирующихся на методах прецизионной интерферометрии роговицы, было показано утолщение в 1,5–2 раза эпителиального слоя на средней периферии роговицы при развитии КК, что на ранних стадиях позволяет компенсировать изменения формы роговицы [29]. Эти данные свидетельствуют о принципиальной возможности использования зонального утолщения эпителия в качестве структурного критерия раннего КК [30]. Относительное препятствие для реализации этого подхода связано с тем, что прямые измерения толщины эпителия могут быть получены только с помощью доро-

гостоящих когерентных интерферометров для ОКТ. При этом возникает естественный вопрос: является ли устранение этой проблемы неразрешимой задачей для относительно дешевых и широко применяемых в клинической практике кератотопографов, основанных на принципе Шаймпфлюг-камеры?

В ранее проведенных нами исследованиях было показано, что толщина эпителия вследствие его чрезвычайной светорассеивающей способности косвенно влияет на параметры оптического среза, регистрируемого проекционными системами, не обладающими высоким разрешением [31, 32]. Таким образом, представляется перспективной разработка алгоритма диагностики латентного КК, основанного на оценке не только геометрических параметров роговицы, но и тех признаков, которые связаны с изменением структуры роговицы и, в частности, с утолщением эпителия.

Ранее нам впервые удалось доказать, что цифровое изображение поперечного оптического «среза» роговицы, захватываемое и используемое серийными анализаторами типа Шаймпфлюг-камеры исключительно для геометрических построений, также содержит косвенную информацию о структуре и толщине эпителиального слоя [31]. При этом прямое определение толщины данного слоя невозможно в связи с нехваткой физического пространственного разрешения оптической и цифровой систем прибора, поскольку на цифровом изображении оптического «среза» роговицы толщина эпителиального слоя, как правило, меньше одного пикселя. Решение этой проблемы было связано с поиском косвенных влияний изменения толщины эпителия на формирование смежных участков цифрового изображения оптического сечения, получаемого посредством щелевой диафрагмы, и в результате было обнаружено два эффекта. Первый эффект связан с характером взаимодействия геометрии элементов цифровой матрицы и проецируемой на нее тонкой кривой. В случае наблюдения эпителия физическая толщина кривой, являющейся его оптической проекцией, соизмерима с физическим размером пикселя. Было отмечено, что возникающий эффект зубчатости проекции при цифровой регистрации сигнала, известный как «aliasing», обратно пропорционален яркости линии. Иными словами, яркость светорассеивающей пленки при наблюдении ее поперечного среза в условиях резкого дефицита цифрового и оптического разрешения системы будет влиять на качество аппроксимации соответствующей этой пленке кривой. Очевидно, что яркость эпителиального слоя как наиболее светорассеивающей структуры в пределах оптического «среза» роговицы будет прямо зависеть от его толщины. Феномен снижения aliasing-эффекта при начальном КК был нами количественно описан, а его применимость в качестве диагностического признака КК признана удовлетворительной.

Таблица 2. Результат диагностики на основе оценки цифровых изображений оптических срезов роговицы при астигматизме и КК
Table 2. Diagnostic result based on the evaluation of digital images of optical sections of the cornea in astigmatism and KK

Экспертная оценка	Количество снимков	Количество снимков, пригодных для анализа	Количество снимков не распознано	Доля совпадающих решений
Астигматизм	250	238	12	0,39
КК I стадии	300	274	26	0,82

Таблица 3. Результаты диагностики на основе предварительного построения искусственного образа (технология виртуального глаза) при астигматизме и КК
Table 3. Diagnostic results based on preliminary imaging (virtual eye technology) in astigmatism and KK

Экспертная оценка	Количество снимков	Количество серий снимков, пригодных для анализа	Количество непригодных для анализа серий	Доля совпадающих решений
Астигматизм	104	104	0	0,81
КК I стадии	12	12	0	0,83

Второй эффект связан с влиянием яркости светорассеяния в тонком эпителиальном слое на формируемое изображение. При упрощении до линейной оптической модели роговица может быть рассмотрена как двухслойная оптическая система (тонкий эпителий и толстая строма). Описание этой модели предусматривает ложное приращение яркости светорассеяния стромы в результате взаимного геометрического влияния оболочек. Даже в той ситуации, когда слишком тонкая оболочка не может быть самостоятельно зарегистрирована на цифровом изображении, ее влияние на ложную добавленную яркость более прозрачной толстой оболочки может находиться в пределах детектируемых значений. Таким образом, при учете изменения яркости верхних слоев спаянной с эпителием стромы становится возможной косвенная оценка латерального изменения суммарного светорассеяния в слое эпителия и, соответственно, оценка толщины эпителия как производной от его яркости. В дальнейшем «яркость» стромы в качестве структурного признака раннего КК была нами использована совместно с геометрическим признаком — локализацией точки сочленения регулярной поверхности роговицы и зоны укручения.

В рамках создаваемой системы машинной диагностики предложенный нами классификатор на основании «стереометрического» и «структурного» признаков обеспечил разделимость классов 0 (норма) и 1 (начальный КК) в двумерном признаковом пространстве [33].

Работу по созданию диагностической системы проводили на базе ЦИТП РАН (Одинцово). Работоспособность классификатора для практического применения была протестирована на выборке, состоящей из 1700 изображений, полученных при разных стадиях КК, в которой 250 снимков соответствовали условной норме (регулярный роговичный астигматизм) и 300 — I стадии КК. Положительным результатом диагностики считали автоматизированную постановку диагноза «кератоконус» (вне зависимости

от определенной стадии) для клинического случая с доказанной первой стадией заболевания (табл. 2).

Таким образом, прямое применение метода машинной диагностики на основе сочетанного анализа морфометрического и структурного признаков показало его высокую чувствительность в отношении раннего КК, но продемонстрировало неудовлетворительную специфичность. Решение проблемы низкой специфичности возможно за счет привлечения известных показателей, характеризующих КК [34, 35]. Как отмечено выше, известные показатели обладают низкой чувствительностью к раннему КК при высокой специфичности, что в совокупности с признаками, предложенными в настоящем исследовании, может повысить уровень диагностики раннего КК.

При этом возможны и другие подходы к улучшению диагностики, ранее использованные при решении задач в смежных областях. В табл. 3 представлены результаты диагностики с использованием технологии виртуального глаза, в процессе которого машинному анализу подвергают модель, построенную на основе совокупности данных, полученных в разных оптических сечениях глаза. При этом в качестве позиции точки сочленения регулярной поверхности роговицы и зоны эктазии выбирается наибольшее значение среди всех снимков, а в качестве индекса яркости — наименьшее значение среди всех снимков. В результате автоматически формируется модельный образ виртуальной роговицы в соответствии с ближайшими к норме показателями. В последнем столбце таблицы указана доля совпадений с экспертной оценкой (диагнозом, подтвержденным длительным динамическим наблюдением).

Применение технологии построения виртуальной модели глаза позволяет избавиться от ошибок классификации, обусловленных тем, что на ранних стадиях КК инструментально измеряемые стандартные показатели имеют незначительные отличия от условно здоровой роговицы (например, при наличии регулярного астигматизма), а значимый признак мо-

жет проявляться только в отдельных сечениях из серии снимков. При рассмотрении всей серии снимков глаза и формировании искусственного образа удалось значительно повысить чувствительность и специфичность данного метода.

Заключение

Необходимость выявления ранних признаков КК в первую очередь связана с потенциальной возможностью развития ятрогенной кератоктазии в случаях гиподиагностики заболевания при определении условий для проведения лазерных кераторефракционных вмешательств, предполагающих уменьшение толщины роговицы. Общепринятые на сегодняшний день алгоритмы ранней машинной диагностики КК в основном базируются на анализе различных морфометрических показателей роговицы, отражающих индуцированные структурными нарушениями изменения ее формы и толщины. Прямое выявление характерных для раннего КК структурных изменений рого-

вицы требует использования высокотехнологичных и не всегда применимых в повседневной клинической практике методов визуализации. Предлагаемый в данном исследовании перспективный подход базируется на том, что цифровое изображение «среза» роговицы, получаемое с помощью широко используемых в клинической практике серийных анализаторов типа Шаймпфлюг-камеры, обеспечивает получение косвенной информации о структуре эпителиального слоя, локальное утолщение которого имеет место в начальных стадиях КК. Именно этот критерий заложен в предлагаемую систему машинной диагностики КК. Проведенные исследования показали высокую чувствительность данного алгоритма, повышения специфичности которого можно добиться за счет привлечения известных диагностических показателей КК.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 18-29-02049.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Hashemi H, Heydarian S, Hooshmand E, Saatchi M, Yekta A, Aghamirsalim M, et al. The prevalence and risk factors for keratoconus: a systematic review and meta-analysis. *Cornea*. 2020;39(2):263-270. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000002150>
- Tur VM, MacGregor C, Jayaswal R, O'Brart D, Maycock N. A review of keratoconus: diagnosis, pathophysiology, and genetics. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(6):770-783. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2017.06.009>
- Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Liu Y. The genetic and environmental factors for keratoconus. *BioMed Res Intern*. 2015;2015. <https://doi.org/10.1155/2015/795738>
- Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления. *Вестник офтальмологии*. 2014;130(4):110-116. Avetisov SE, Novikov IA, Pateyuk LS. Keratoconus: etiological factors and accompanying manifestations. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2014;130(4):110-116. (In Russ.).
- Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Новиков И.А., Патеюк Л.С., Осипян Г.А., Кирышченкова Н.П. Перераспределение минеральных элементов в роговице при кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(6):34-42. Avetisov SE, Mamikonyan VR, Novikov IA, Pateyuk LS, Osipyan GA, Kiryschenkova NP. Abnormal distribution of trace elements in keratoconic corneas. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2015;131(6):34-42. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/oftalma.2015131634-42>
- Kennedy RH, Bourne WM, Dyer JA. A 48-year clinical and epidemiologic study of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 1986;101(3):267-273. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(86\)90817-2](https://doi.org/10.1016/0002-9394(86)90817-2)
- Godefrooij DA, De Wit GA, Uiterwaal 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>
- Reeves SW, Ellwein LB, Kim T, Constantine R, Lee PP. Keratoconus in the Medicare population. *Cornea*. 2009;28(1):40. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3181839b06>
- Torres Netto EA, Al-Otaibi WM, Hafezi NL, Kling S, Al-Farhan HM, Randleman JB, Hafezi F. Prevalence of keratoconus in paediatric patients in Riyadh, Saudi Arabia. *Br J Ophthalmol*. 2018;102(10):1436-1441. Epub 2018 Jan 3. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2017-311391>
- Millodot M, Shneor E, Albou S, Atlani E, Gordon-Shaag A. Prevalence and associated factors of keratoconus in Jerusalem: a cross-sectional study. *Ophthalmol Epidemiol*. 2011;18(2):91-97. <https://doi.org/10.3109/09286586.2011.560747>
- Barbara R, Gordon-Shaag A, Millodot M, Shneor E, Essa M, Anton M. Prevalence of keratoconus among young Arab students in Israel. *Int J Keratoconus Ectatic Corneal Dis*. 2014;3(1):9. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10025-1070>
- Serdarogullari H, Tetikoglu M, Karahan H, Altin F, Elcioglu M. Prevalence of keratoconus and subclinical keratoconus in subjects with astigmatism using pentacam derived parameters. *J Ophthalm Vision Res*. 2013;8(3):213.
- Belin MW, Villavicencio OF, Ambrósio Jr RR. Tomographic parameters for the detection of keratoconus: suggestions for screening and treatment parameters. *Eye Contact Lens*. 2014;40(6):326-330. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000077>
- Corbett M, Maycock N, Rosen E, O'Brart D. Presentation of topographic information. *Corneal Topography*. Springer; 2019;51-82.
- Demir S, Ortak H, Yeter V, Alim S, Sayin O, Tas U, et al. Mapping corneal thickness using dual-scheimpflug imaging at different stages of keratoconus. *Cornea*. 2013;32(11):1470-1474. <https://doi.org/10.1097/ICO.0b013e3182a7387f>
- Bejdic N, Bliscevic A, Pjano MA, Ivezić B. Incidence of Keratoconus in Refractive Surgery Population of Vojvodina-Single Center Study. *Materia Socio-medica*. 2020;32(1):46. <https://doi.org/10.5455/msm.2020.32.46-49>
- Moshirfar M, Smedley JG, Muthappan V, Jarsted A, Ostler EM. Rate of ectasia and incidence of irregular topography in patients with unidentified preoperative risk factors undergoing femtosecond laser-assisted LASIK. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:35. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S53370>
- Rubinfeld RS, Caruso C, Ostacolo C. Corneal cross-linking: the science beyond the myths and misconceptions. *Cornea*. 2019;38(6):780-790. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001912>
- Gomes JA, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio Jr R, Guell JL, et al. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-369. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000408>
- Каспарова Е.А. Современные представления об этиологии и патогенезе кератоконуса. *Вестник офтальмологии*. 2002;118(3):50-53. Kasparova EA. Modern ideas about the etiology and pathogenesis of keratoconus. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2002;118(3):50-53. (In Russ.).

21. Rabinowitz YS. Keratoconus. *Surv Ophthalmol*. 1998;42(4):297-319. [https://doi.org/10.1016/S0039-6257\(97\)00119-7](https://doi.org/10.1016/S0039-6257(97)00119-7)
22. Егорова Г.Б., Рогова А.Я. Кератоконус. Методы диагностики и мониторинга. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(1):61-66. Egorova GB, Rogova AY. Keratoconus. Diagnostic and monitoring methods. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2013;129(1):61-66. (In Russ.).
23. Cao K, Verspoor K, Sahebajada S, Baird PN. Evaluating the Performance of Various Machine Learning Algorithms to Detect Subclinical Keratoconus. *Translat Vision Sci Technol*. 2020;9(2):24. <https://doi.org/10.1167/tvst.9.2.24>
24. Lavrie A, Popa V, Takahashi H, Yousefi S. Detecting Keratoconus From Corneal Imaging Data Using Machine Learning. *IEEE Access*. 2020;8:149113-149121. <https://doi.org/10.1109/access.2020.3016060>
25. Hidalgo IR, Rodriguez P, Rozema JJ, Dhubghall SN, Zakaria N, Tassignon M-J, et al. Evaluation of a machine-learning classifier for keratoconus detection based on Scheimpflug tomography. *Cornea*. 2016;35(6):827-832. <https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000834>
26. Kovács I, Miháitz K, Kránitz K, Juhász É, Takács Á, Dienes L, et al. Accuracy of machine learning classifiers using bilateral data from a Scheimpflug camera for identifying eyes with preclinical signs of keratoconus. *J Cataract Refract Surg*. 2016;42(2):275-283. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2015.09.020>
27. Uçakhan ÖÖ, Çetinkor V, Özkan M, Kanpolat A. Evaluation of Scheimpflug imaging parameters in subclinical keratoconus, keratoconus, and normal eyes. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(6):1116-1124. <https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.049>
28. Reinstein DZ, Archer TJ, Gobbe M. Corneal epithelial thickness profile in the diagnosis of keratoconus. *J Refract Surg*. 2009;25(7):604-610. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20090610-06>
29. Reinstein DZ, Gobbe M, Archer TJ, Silverman RH, Coleman DJ. Epithelial, stromal, and total corneal thickness in keratoconus: three-dimensional display with artemis very-high frequency digital ultrasound. *J Refract Surg*. 2010;26(4):259-271. <https://doi.org/10.3928/1081597X-20100218-01>
30. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. OCT corneal epithelial topographic asymmetry as a sensitive diagnostic tool for early and advancing keratoconus. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:2277. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S67902>
31. Гридин В.Н., Новиков И.А., Солодовников В.И., Труфанов М.И., Лебедев А.С., Бубнова И.А. и др. Ошибка вычисления локального радиуса кривизны передней поверхности роговицы по оптическим срезам как самостоятельный диагностический признак кератоконуса (предварительное сообщение). *Медицина*. 2019;7(1):42-54. Gridin VN, Novikov IA, Solodovnikov VI, Trufanov MI, Lebedev AS, Bubnova IA, et al. Calculation error of local radius of anterior surface curvature of the cornea by optical cuts as independent diagnostic characteristic of keratoconus (preliminary report). *Meditsina*. 2019;7(1):42-54. (In Russ.). <https://doi.org/10.29234/2308-9113-2019-7-1-42-54>
32. Аветисов С.Э., Нарбут М.Н. Прозрачность роговицы: анатомическая основа и методы оценки. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(5):84-91. Avetisov SE, Narbut MN. Corneal transparency: anatomical basis and evaluation methods. *Vestnik oftal'mologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 2017;133(5):84-91. <https://doi.org/10.17116/oftalma2017133584-90>
33. Гридин В.Н., Лебедев А.С., Бубнова И.А., Новиков И.А., Тарасова О.Б., Салем Б.Р. Анализ цифровых изображений оптических срезов роговицы для диагностики раннего кератоконуса. *Информационные технологии и вычислительные системы*. 2020;(2):62-74. Gridin VN, Lebedev AS, Bubnova IA, Novikov IA, Tarasova OB, Salem BR. Digital image analysis of optical sections of the cornea for the diagnosis of early keratoconus. *Informatsionnye tekhnologii i vychislitel'nye sistemy*. 2020;(2):62-74 (In Russ.). <https://doi.org/10.14357/20718632200206>
34. Hashemi H, Khabazkhoob M, Pakzad R, Bakhshi S, Ostadimoghaddam H, Asaharlous A, et al. Pentacam accuracy in discriminating keratoconus from normal corneas: a diagnostic evaluation study. *Eye Contact Lens*. 2019;45(1):46-50. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000531>
35. Shetty R, Rao H, Khamar P, Sainani K, Vunnavu K, Jayadev C, et al. Keratoconus screening indices and their diagnostic ability to distinguish normal from ectatic corneas. *Am J Ophthalmol*. 2017;181:140-148. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.06.031>

Поступила 11.07.2021

Received 11.07.2021

Принята к печати 06.10.2021

Accepted 06.10.2021

Простагландины в офтальмологии

© В.П. ЕРИЧЕВ

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

РЕЗЮМЕ

Как активные физиологические соединения простагландины нашли широкое применение в медицине в виде нового класса лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых форм бронхиальной астмы, в гинекологии, офтальмологии. Примером внутриклеточных процессов может служить развитие асептического воспаления. Возникающие таким образом простагландины способны вызвать и вызывают вазодилатацию, усиление проницаемости сосудов, боль, повышение температуры. Перечисленные явления, обусловленные простагландинами и лейкотриенами, характеризуют классическую картину воспаления, в том числе и асептического воспаления. Активное использование нестероидных противовоспалительных лекарственных препаратов, способных оказывать выраженный терапевтический эффект, в медицинской практике.

Особую роль простагландины играют в лечении глаукомы. Аналоги простагландина — это сильнодействующие лекарства, снижающие внутриглазное давление на 20–40% благодаря уникальному механизму гипотензивного действия. У аналогов простагландина очень хорошо сбалансирован профиль эффективности безопасности, из-за чего их считают препаратами первого выбора. Тем не менее пациентам, у которых в анамнезе упоминаются воспалительные заболевания, такие как увеит, герпес, кератит, а также пациентам с запланированной операцией по удалению катаракты следует соблюдать особую осторожность.

Ключевые слова: простагландины, глаукома, асептическое воспаление, внутриглазное давление, нестероидные противовоспалительные препараты.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:

Еричев В.П. — e-mail: v.erichev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6842-7164>

Автор, ответственный за переписку: Еричев В.П. — e-mail: v.erichev@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Еричев В.П. Простагландины в офтальмологии. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):107–114.
<https://doi.org/10.17116/oftalma202213801107>

Prostaglandins in ophthalmology

© V.P. ERICHEV

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Prostaglandins are widely used in medicine as active physiological agents that form a new class of drugs for treatment of cardiovascular diseases, some forms of bronchial asthma, as well as in gynecology and ophthalmology. Development of aseptic inflammation is an example of intracellular process, in which the produced prostaglandins are able to and do cause vasodilatation, increased vascular permeability, pain and fever. These effects of prostaglandins and leukotrienes characterize the classic picture of inflammation, including the aseptic one. The use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) can provide therapeutic effect via inhibition of prostaglandin secretion. Prostaglandins play a special role in glaucoma treatment. Prostaglandin analogues are powerful agents that decrease IOP by 20–40% with a unique mechanism of action. Prostaglandin analogues have a well-balanced safety profile, which is why they are considered as a first line of therapy. However, patients with inflammatory diseases in anamnesis, such as uveitis, herpes, keratitis, as well as patients with planned cataract extraction should be careful when using prostaglandin analogues.

Keywords: prostaglandins, glaucoma, aseptic inflammation, intraocular pressure, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Erichev V.P. — e-mail: v.erichev@yandex.ru; <https://orcid.org/0000-0001-6842-7164>

Corresponding author: Erichev V.P. — e-mail: v.erichev@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Erichev V. P. Prostaglandins in ophthalmology. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):107–114. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/oftalma202213801107>

Простагландины — биологически активные вещества, в ничтожно малых дозах способные оказывать различное физиологическое и патофизиологическое действие, участвуя в биохимических процессах в живом организме. Исключительно важна их роль в работе кровеносной системы, они вносят вклад в развитие воспалительного процесса и иммунного ответа, оказывают влияние на репродуктивную функцию, способны влиять на активность ферментов и синтез гормонов, регулировать их действие на различные органы и ткани. Простагландины обнаружены во всех органах и тканях живого организма, в том числе и у человека.

Простагландины относят к группе эйкозаноидов, оксигенированных производных полиненасыщенных жирных кислот. Синтезируясь из незаменимых жирных кислот, они являются аутокринными и паракринными липидными медиаторами, оказывающими влияние на многие клетки, ткани и органы.

История

В начале XX века исследователи обратили внимание на тот факт, что спиртовой экстракт, полученный из везикулярных желез многих животных, в том числе и предстательной железы человека, оказывает влияние на кровяное давление экспериментальных животных. Ученые предположили существование в такого рода железах сосудистого гормона, способного понижать уровень кровяного давления.

И только в 1934 г. шведский физиолог Ульф фон Эйлер (Ulf Svante von Euler, 1905—1983), изучая некоторые вещества белковой природы, обладающие способностью стимулировать сокращение гладкой мускулатуры, обнаружил субстанцию жирорастворимых кислот в экстракте предстательной железы и назвал открытое вещество простагландином (от лат. *prostateae*). Ученым были описаны лишь некоторые свойства нового вещества, но выделить его в чистом виде не удалось.

Работа была продолжена Суне Бергстремом (Karl Sune Detlof Bergström, 1916—2004); ее основная цель заключалась в попытке выделить активное вещество — простагландин — в чистом виде. И лишь спустя почти 20 лет удалось получить несколько миллиграммов искомого продукта в кристаллическом состоянии. Это вещество получило название «простагландин F» за его способность растворяться в фосфатном буфере. Были изучены некоторые его химико-физические свойства. Самым удивительным из них оказалась его фармакологическая активность в ничтожно малых концентрациях: при разведении $5 \cdot 10^{-9}$ г в 1 мл раствора был получен выраженный эффект, заключающийся в сокращении гладкой мышцы. Позднее были выделены простагландины другой группы (простагландин E; буквенное обозначение связано со словом «эфир»,

который был использован для выделения искомого вещества). Оба простагландина были похожи по строению, но значительно различались по своим свойствам: простагландин F вызывал сокращение гладкой мускулатуры, а простагландин E — понижение артериального давления.

Интенсивность научно-исследовательских работ довольно быстро позволила получить более десятка новых простагландинов, точно установить их структуру и изучить биологические свойства. В процессе этой работы был открыт новый тип соединений, близких к простагландинам, — лейкотриены. Уже позже были обнаружены в разных тканях простагландиновые рецепторы различных типов, обладающие специфичностью по отношению к разным классам простагландинов.

К середине прошлого века стала понятна роль простагландинов как регуляторов биохимических процессов. По своему действию они могут быть отнесены к внутриклеточным регуляторам, управляющим не только работой ферментов, но и генетическим аппаратом клетки. Во взаимодействии с внутриклеточными структурами простагландины действуют не прямо, а через низкомолекулярный внутриклеточный регулятор — циклический аденозинмонофосфат.

Для полного понимания роли простагландинов важным было знание об их синтезе в организме. В процессе получения этих соединений в кристаллическом состоянии были обнаружены их предшественники, которыми оказались ненасыщенные жирные кислоты с несколькими двойными связями, одной из которых была арахидоновая кислота. Дальнейшие исследования показали, что простагландины образуются в организме за счет ферментативного участия. Таким образом, стало понятно, что многие простагландины образуются из арахидоновой кислоты с помощью последовательно включающихся в биохимический процесс ферментов двух типов: первый работает по универсальному типу независимо от того, в каком органе или ткани идет синтез простагландина H₂ (простагландин-H-синтаза); второй фермент строго специфичен и свойственен только одному типу тканей, образуя специфический простагландин. Например, в тромбоцитах образуется тромбоксан A₂, в тканях мозга — простагландин D₂, в тканях репродуктивной системы — простагландин E₂.

Простагландины в медицине

Как активные физиологические соединения простагландины нашли широкое применение в медицине в виде нового класса лекарственных препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, некоторых форм бронхиальной астмы, в гинекологии, офтальмологии. При этом очень важной остается задача сохранения баланса концентрации простагландинов в тканях и органах живого организма.

Устранение возникающего дисбаланса стало возможным путем инактивации фермента простагландин-Н-синтазы в процессе синтеза простагландинов. Было замечено, что на процесс инактивации простагландинового синтеза оказывают влияние вещества, обладающие противовоспалительным действием. В результате многочисленных исследований выяснилось, что почти все применяемые противовоспалительные препараты, включая аспирин, бутадион, индометацин, вольтарен, пранапрофен и др., активно ингибируют простагландин-Н-синтазу. Однако не все противовоспалительные препараты ингибируют ферменты необратимо. Существует по крайней мере три класса лекарственных ингибиторов, отличающихся скоростью взаимодействия и способностью обратимого или необратимого взаимодействия. Одним из наиболее важных исследований является изучение механизмов регуляции ферментных систем синтеза простагландинов. Ингибирование этих соединений — важный шаг к управлению биосинтезом внутриклеточных регуляторов.

Примером таких внутриклеточных процессов может служить развитие асептического воспаления. При повреждении клетки, и прежде всего ее липидной оболочки (например, в результате хирургического вмешательства), образуются фосфолипиды. В результате их взаимодействия с фосфолипазой высвобождается арахидоновая кислота. Затем происходит инициация дальнейших реакций, которые могут развиваться по двум сценариям: в одном случае участником биохимических процессов является циклооксигеназа, в другом — липооксигеназа. Циклооксигеназы — группа ферментов, участвующих в синтезе простагландинов. Исходя из спектра их чувствительности к аспириноподобным препаратам было сделано предположение (а затем получено подтверждение) о существовании двух изоформ: циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1) и циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). ЦОГ-1 относится к конститутивным формам, работает почти постоянно, выполняет физиологически важные функции. При преимущественном участии в биохимическом процессе ЦОГ-1 вакантное преобладание остается за лейкотриенами. Они же образуются под влиянием липооксигеназы из арахидоновой кислоты. Одно из клинических последствий действия лейкотриенов — усиление проницаемости сосудов и отек тканей.

ЦОГ-2 является ферментом, действие которого начинается в определенной ситуации, например при воспалении. Она экспрессируется макрофагами, гладкой мускулатурой сосудистой стенки, эндотелиальными клетками. Есть предположение, что простагландины, образующиеся при взаимодействии ЦОГ-2 и арахидоновой кислоты, могут напрямую или опосредованно усиливать продукцию самого фермента по механизму положительной обратной связи. Подобная связь была установлена в сетчатке. Возникающие таким образом простагландины способны вызвать и вызывают

вазодилатацию, усиление проницаемости сосудов, боль, повышение температуры. Перечисленные явления, вызванные простагландинами и лейкотриенами, характеризуют классическую картину воспаления, в том числе и асептического.

Представляя собой комплексную местную реакцию организма на повреждение тканей (применительно к офтальмологии — в результате хирургической травмы), проявляющуюся в виде альтерации, экссудации, пролиферации, а клинически может быть в виде болевого синдрома, миоза, гиперемии бульбарной конъюнктивы, кистозного макулярного отека (КМО), повышения внутриглазного давления (ВГД), переднего асептического увеита (синдром Тиндаля), все эти проявления в значительной степени связаны с прямым и опосредованным действием простагландинов и лейкотриенов, вызывающих нарушение гематоретинального и гематоофтальмического барьеров.

За очень короткое время простагландины, влияя на гематоретинальный барьер, приводят к нарушению проницаемости сосудистой стенки. В результате этого протеины, воспалительные клетки проникают во влагу передней камеры, что клинически проявляется в виде эффекта Тиндаля. Нарушение проницаемости сосудистой стенки способствует развитию асептического воспаления и создает условия для развития КМО. Эти же процессы могут вызывать отек трабекулярной ткани, приводящий к повышению офтальмотонуса. Перечисленные клинические проявления рассматриваются как серьезные осложнения хирургического лечения катаракты, особенно в тех случаях, когда операция завершается афакией.

С практической точки зрения важно знать механизмы, способные ингибировать факторы, обладающие провоспалительным действием. Такие механизмы были найдены. Ими оказались стероидные и нестероидные противовоспалительные средства.

К первым относят глюкокортикоиды. Механизм их противовоспалительного действия связан с угнетением фосфолипазы A_2 , необходимой для синтеза арахидоновой кислоты. Имеются данные о том, что сами глюкокортикоиды не оказывают прямого действия на фосфолипазу, а способствуют синтезу и высвобождению группы эндогенных протеинов — липокортинов, которые и ингибируют указанный фермент. Учитывая, что глюкокортикоиды оказывают влияние на уровень синтеза арахидоновой кислоты, в их противовоспалительном действии имеет значение угнетение синтеза не только простагландинов, но и лейкотриенов.

К нестероидным соединениям, обладающим противовоспалительной активностью, относят вещества, оказывающие ингибирующее влияние на циклооксигеназу и таким путем снижающие биосинтез простагландинов. Как уже отмечалось, существуют по крайней мере две разновидности циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2). ЦОГ-1 продуцируется в обыч-

ных условиях и регулирует образование в организме простагландинов, продукция ЦОГ-2 в значительной степени индуцируется процессом воспаления. Поэтому важен был поиск веществ, влияющих на различные типы циклооксигеназ. Наибольший интерес вызывает поиск избирательных ингибиторов ЦОГ-2, так как результат этого поиска, обеспечивая противовоспалительный эффект, снижает вероятность развития многих побочных проявлений, связанных с ингибированием физиологического (не сопряженного с воспалением) биосинтеза простагландинов. В результате уменьшается продукция простагландинов. Это приводит к снижению таких проявлений воспаления, как гиперемия, отек, боль. Механизм анальгетического действия обусловлен угнетающим влиянием этой группы веществ на синтез простагландинов в результате ингибирования фермента циклооксигеназы. Как известно, простагландины вызывают гипералгезию — повышают чувствительность ноцицепторов (рецепторов боли) к химическим и механическим стимулам. Поэтому угнетение синтеза простагландинов предупреждает развитие гипералгезии. Порог чувствительности к болевым стимулам при этом повышается.

Обычно анальгетический эффект препаратов, относящихся к нестероидным соединениям, особенно выражен при воспалении. В этих условиях в фокусе воспаления происходят высвобождение и взаимодействие простагландинов и других медиаторов воспаления. Как было отмечено, простагландины вызывают гипералгезию, на этом фоне болевая реакция на брадикинин, гистамин и другие медиаторы воспаления с ноцицептивной активностью значительно усиливается (как и в ответ на механическое раздражение). Поэтому подавление синтеза простагландинов приводит к болеутоляющему эффекту, что при воспалении проявляется особенно ярко.

Значение противовоспалительных свойств веществ в снижении боли обусловлено также и чисто механическими факторами. С уменьшением отека, инфильтрации тканей снижается давление на рецепторные окончания, что также способствует ослаблению болевых ощущений.

В офтальмологической практике нестероидные противовоспалительные лекарственные средства нашли широкое применение при различных клинических ситуациях. Их используют в виде топической и системной терапии для профилактики и лечения воспаления (прежде всего асептического), в офтальмохирургии — для предупреждения миоза и повышения уровня ВГД.

Простагландины и глаукома

Всестороннее изучение новых субстанций простагландинов позволило не только классифицировать выделенные вещества на группы, но и более де-

тально исследовать их свойства. Первое упоминание о влиянии простагландинов на ткани глаза относится к 1955 г., когда N. Ambrache описал воздействие простагландина F_{2α} на изолированный препарат радужки. И только в 1972 г. было отмечено дозозависимое влияние простагландина F₁ на уровень офтальмотонуса, которое сопровождалось его повышением и выраженной гиперемией бульбарной конъюнктивы.

Отмеченный практическими офтальмологами факт снижения ВГД при острых воспалительных состояниях, например при остром ирите, стал убедительным аргументом для поиска простагландинов, обладающих именно этим свойством — снижать уровень офтальмотонуса. Исследования на экспериментальных животных показали, что использование естественно образующихся простагландинов, таких как простагландин F_{2α}, в клинической практике невозможно из-за серьезных побочных эффектов. Поэтому были разработаны аналоги простагландинов, которые лучше переносятся людьми, но при этом не теряют способности понижать ВГД.

Сегодня известно несколько молекул аналогов простагландина F_{2α}, ставших основой для разработки лекарственных форм. Первым в 1994 г. в Японии был зарегистрирован унопростон изопропил 0,12% (группа докозаноидов). В 1996 г. в США зарегистрирован синтетический фенилзамещенный аналог простагландина F_{2α} латанопрост 0,005%. В 2001 г. был зарегистрирован первый высокоселективный полный агонист FP-рецепторов, аналог простагландина F_{2α} травопрост 0,004%. В 2004 г. зарегистрирован тафлупрост 0,003%, который является производным простагландина F_{2α}. И латанопрост, и травопрост, и тафлупрост относятся к классу простааноидов. Единственным представителем простаминов является биматопрост 0,03%.

Важными для понимания механизма гипотензивного действия аналогов простагландинов оказались результаты многолетних исследований A. Bill. В 60-е годы прошлого века ученый впервые описал возможность оттока камерной влаги по так называемому увеосклеральному пути. Увеосклеральный отток рассматривался как дополнительный путь, при этом подчеркивалась его зависимость от возраста: у молодых на его долю приходится около 36%, а после 60 лет — 4—14% от общего пути оттока камерной влаги.

При изучении гидродинамики глаза под воздействием аналогов простагландинов F_{2α} были получены убедительные свидетельства того, что снижение ВГД происходит благодаря улучшению камерной влаги именно по увеосклеральному пути. Простагландины были первыми препаратами, улучшающими отток по нетрадиционному увеосклеральному пути. Такой механизм действия был подтвержден при проведении исследований с определением радиоизотопов в увеальной ткани экспериментальных животных, а также с помощью флуорофотометрии

у человека. Механизм, по которому простагландины увеличивают увеосклеральный отток, не полностью изучен. Возможно, простагландины вызывают расслабление цилиарной мышцы и стимулируют образование полостей в пучках цилиарных мышц коллагеназами и матриксными металлопротеиназами. Также возможные механизмы действия включают активацию $\alpha 1$ - и $\beta 2$ -рецепторов интегрина цилиарной мышцы, что приводит к сокращению внеклеточного вещества, или воздействие на актиновый цитоскелет и адгезию клеток, результатом чего становится нарушение внеклеточного матрикса.

Таким образом, усиление увеосклерального оттока связано с разрежением экстрацеллюлярного матрикса ресничной мышцы. Взаимодействуя со специфическими рецепторами, простагландины F2a вызывают усиление секреции матриксных металлопротеиназ в тканях цилиарной мышцы. Будучи неактивными проэнзимами, они экстрацеллюлярно превращаются в активные ферменты, которые могут разрушать фибриллы коллагена, в результате чего происходит разрежение экстрацеллюлярного матрикса. Этот механизм не объясняет снижение ВГД уже в первые часы после инстилляций препарата. Клинические наблюдения говорят об очевидном наличии дополнительного эффекта на обычный путь оттока, так как действие препаратов начинается в течение нескольких часов и повышение уровня ВГД после прекращения лекарственной терапии наступает довольно быстро. Это едва ли можно объяснить одним лишь реконструированием тканей в увеосклеральном тракте. Невозможность полностью понять механизм действия латанопроста была и до сих пор является стимулом к проведению дополнительных исследований по изучению механизма действия гипотензивных препаратов для местного применения в офтальмологии. Это будет способствовать появлению новых молекул, снижающих ВГД, таких как, например, ингибиторы Rho-киназы.

Эстерифицированные пролекарства простагландинового ряда, такие как латанопрост, более липофильны, чем исходный препарат, и в связи с этим лучше проникают через роговицу. При использовании радиоактивного метода исследования фармакокинетики было установлено, что препарат проникает в ткань роговицы с максимальной радиоактивностью (эквивалентная доза — 0,6 мкг/мг ткани). После этого пика радиоактивные изотопы переходят из роговицы в передние структуры глаза. Максимальная концентрация радиоактивности в радужке, передней камере и цилиарном теле наблюдается через 1 ч после применения препарата, а период полувыведения из тканей глаза составлял 3–4 ч.

Все простагландины обладают разной селективностью по отношению к FP-рецепторам и разной липофильностью. Например, латанопрост более липо-

филен, поэтому он более легко проникает через роговицу. Как показали сравнительные исследования средства унопростона, естественного простагландина F2a и латанопроста по отношению к FP-рецепторам, естественный простагландин и латанопрост проявили одинаково высокую селективность по отношению к FP-рецепторам, в то время как сила действия и селективность унопростона были в 10 раз ниже.

В таблице показана степень средства препаратов к простагландинным рецепторам (чем ниже показатель, тем выше средство), от взаимодействия с которыми зависят уровень гипотензивной эффективности (FP) и частота побочных эффектов (EP). Эти данные подтверждаются многочисленными и многолетними наблюдениями практических офтальмологов.

Наиболее эффективным режимом применения аналогов простагландинов является инстилляционная одна капля препарата в день. Максимальное снижение ВГД под действием латанопроста происходит через 8–12 ч после закапывания препарата, и, как правило, оно остается ниже исходного уровня спустя 24 ч после инстилляций. Это касается всех аналогов простагландинов, за исключением унопростона, эффективность которого значительно ниже, например, латанопроста. При этом частота и характер местных нежелательных явлений у унопростона значительно выше.

Многочисленные аналитические обзоры, посвященные сравнительной оценке аналогов простагландинов и других гипотензивных топических препаратов, едины во мнении. В одном из таких метаанализов с участием примерно 7 тыс. пациентов оценивали снижение ВГД при применении наиболее часто назначаемых препаратов для лечения глаукомы (латанопрост, травопрост, биматопрост, бетаксолол, тимолол, дорзоламид, бринзоламид, бримонидин) и плацебо. При оценке препаратов по максимальному снижению уровня ВГД наиболее эффективным оказался биматопрост, за ним следовали латанопрост, травопрост, тимолол, бримонидин, бетаксолол, дорзоламид и бринзоламид.

Несмотря на очевидную эффективность аналогов простагландинов, есть пациенты, у которых не наблюдалось ответа на их применение. Было отмечено,

Сродство аналогов простагландина F2a к простагландинным рецепторам

Affinity of prostaglandin F2a analogues to prostaglandin receptors

Простагландины	Способность связываться с рецепторами	
	FP	EP
Унопростон	5649	12 000
Латанопрост	92	2000
Травопрост	52	9540
Природный простагландин F2a	129	600
Биматопрост	83	95

что, например, латанопрост значительно менее эффективен у лиц пожилого возраста, у пациентов с более низким исходным показателем ВГД, в популяциях европеоидной расы Европы по сравнению с коренными жителями Азии и Мексики.

Тем не менее в ряде таких случаев клиническая эффективность биматопроста оказалась выше, чем у латанопроста. Есть предположение, которое объясняет эту ситуацию тем, что простамины и простагландины взаимодействуют с разными рецепторами. Другой причиной, по которой аналоги простагландинов не всегда бывают эффективны, может быть тот факт, что они являются пролекарством, и отсутствие терапевтического ответа также может объясняться недостаточной деэтерификацией пролекарства до фармакологически активной свободной жирной кислоты.

Опыт применения аналогов простагландинов в лечении первичной закрытоугольной глаукомы свидетельствует о том, что степень закрытия угла передней камеры не влияет на степень снижения ВГД. Однако нужно согласиться с общепринятым мнением, что эта форма глаукомы относится к ситуациям, требующим хирургического вмешательства.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами — важная тема, касающаяся топической терапии глаукомы. Известно достаточно много фиксированных комбинаций, включающих сочетание аналогов простагландина с препаратами других фармакологических групп, особенно с бета-блокаторами. Такие комбинации логичны, поскольку механизм их гипотензивного действия является уникальным: дополняя друг друга, они уменьшают выработку водянистой влаги и усиливают ее отток. Есть одно исключение — пилокарпин. Пилокарпин вызывает сокращение цилиарной мышцы, что приводит к уменьшению объема жидкости, проходящей по увеосклеральному пути. Аналоги простагландина этому противодействуют, расширяя пространства того же пути оттока. Такой подход, тем не менее, кажется слишком академичным, так как клинический опыт говорит о небольшом аддитивном эффекте пилокарпина с аналогами простагландина. Поскольку пилокарпин сейчас не является препаратом первого выбора, то снижается и необходимость в совместном использовании пилокарпина и аналогов простагландина.

У значительного количества пациентов реакция на лечение аналогами простагландина довольно слабая. Отдельные исследования показали, что доля таких пациентов может варьировать от 4 до почти 50%. По-видимому, из-за различий в фармакокинетике и рецепторном связывании есть смысл переключиться с одного аналога простагландина на другой при отсутствии должного эффекта на ВГД.

Важным оценочным критерием лекарственного средства является его безопасность. В случае приме-

нения аналогов простагландинов указывают на следующие нежелательные явления местного характера: гиперемия бульбарной конъюнктивы, изменение пигментации радужки и образование кист, гипертрихоз, КМО, реактивация вируса простого герпеса.

Гиперемия конъюнктивы относится к числу часто возникающих при местном применении простагландинов нежелательных явлений. Обычно она появляется в течение первых 2 сут после начала терапии, и со временем ее выраженность уменьшается (через 2—4 нед); у большинства пациентов наблюдается лишь легкая гиперемия. В целом гиперемия конъюнктивы предположительно чаще возникает при применении биматопроста. Причина этого, вероятно, связана с различием в строении молекул аналогов простагландинов и неодинаковым фармакологическим профилем взаимодействия с рецепторами. Гиперемия конъюнктивы является проблемой, так как местные побочные эффекты могут оказывать неблагоприятное воздействие на решение пациента применять препарат в соответствии с указаниями (соблюдение рекомендаций) и/или продолжать применять лекарственное средство (продолжение терапии), что, безусловно, снижает комплаентность.

Об увеличении пигментации радужки свидетельствуют многие исследования. Этот эффект обычно наблюдают у пациентов со смешанным цветом глаз и редко у лиц с голубыми, зелеными, серыми или карими глазами. Изменение цвета радужки чаще наблюдают через 3 мес после начала терапии. При этом невусы радужки остаются неизменными. Патогенез потемнения радужки изучен не полностью, но предполагается связь этого явления с увеличением синтеза меланина под действием простагландинов.

Результаты проведенного исследования позволяют предположить, что *in vivo* латанопрост вызывает гиперпигментацию радужки не напрямую, а посредством первичного воздействия на FP-рецепторы простагландинов фибробластов радужки.

Образование кист радужки — редкое явление, прямая связь которого с лечением простагландинами неизвестна. Предположение о связи с применением простагландинов было выдвинуто J. Krohn и V.K. Hove [18] в описании клинического наблюдения, после чего поступил еще ряд сообщений с указанием на латанопрост как возможную причину образования пигментных эпителиальных кист. Во всех случаях после прекращения применения латанопроста наблюдали уменьшение размеров кист, и через несколько месяцев кисты полностью исчезали. В последующем рецидивирование не происходило.

Гипертрихоз в области глаз является часто возникающим побочным эффектом при местном применении аналогов простагландинов в офтальмологии. Предполагается, что гипертрихоз связан с ин-

дукцией фазы роста в фолликулах ресниц. Аналоги простагландинов, возможно, увеличивают продолжительность анагеновой фазы ресниц, в результате чего увеличивается длина последних.

Увеличение длины, количества, цвета и толщины ресниц при применении всех аналогов простагландинов может наблюдаться у 45–57% пациентов, получавших топическую терапию аналогами простагландинов.

Предшествующие операции или воспалительные заболевания глаз в анамнезе у некоторых пациентов с глаукомой, получающих лечение латанопростом, могут служить факторами, предрасполагающими к развитию КМО или увеита. Хотя частота возникновения КМО была низкой, при пострегистрационном применении препарата было зафиксировано несколько случаев его развития в глазах с афакией и артифакцией. Во всех описанных на сегодняшний день случаях развития КМО причинно-следственная связь неубедительна. Тем не менее необходимо внимательно относиться к сообщениям о возможной связи между возникновением КМО и применением аналогов простагландинов.

Если соглашаться с утверждением, что аналоги простагландинов действительно являются этиологическим фактором, вызывающим воспаление, логично предположить более быстрое развитие воспаления. Исходя из результатов одного из исследований, можно предположить, что у пациентов без увеита в анамнезе существует низкая вероятность развития воспалительных процессов со стороны переднего отрезка глаза; при наличии увеита в анамнезе его обострение при применении аналогов простагландинов может произойти менее чем у четверти пациентов.

Необходимо отметить, что у пациентов из группы риска асептического воспаления, в том числе и КМО, важно осуществлять тщательное наблюдение для исключения и предупреждения подобных нежелательных явлений и лучше отказаться от применения аналогов простагландинов. Также возможно, что у некоторых пациентов существует повышенная чувствительность рецепторов к аналогам простагландинов, сопровождающаяся увеличением выделения арахидоновой кислоты и усиленным образованием провоспалительных эйкозаноидов.

В литературе описаны немногочисленные случаи активации инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, после начала лечения аналогами простагландинов. Но эти риски достаточно низки. Тем не менее, исходя из описанных случаев и лабораторных исследований, целесообразно уточнять у пациентов с глаукомой, не было ли у них герпесвирусной инфекции до назначения препарата простагландинового ряда, и если есть указания на это, то следует рассмотреть другие варианты лечения помимо аналогов простагландинов.

Исследования, касающиеся оценки системных нежелательных явлений, свидетельствуют о незначительной их частоте, поэтому данные для детального описания связи между системным воздействием и ответом на аналоги простагландинов ограничены. Широкий терапевтический диапазон свидетельствует о низкой вероятности нежелательных системных явлений при концентрациях препарата в плазме, наблюдаемых у новорожденных, детей и взрослых. Простагландин D2 и простагландин F2 α могут индуцировать тромбоксан-опосредованные бронхоконстриктивные эффекты в легких. Тем не менее маловероятно, что, например, латанопрост оказывает влияние на функцию легких, так как он является относительно селективным агонистом рецепторов простагландина F2 α и почти не взаимодействует с рецепторами тромбоксана.

Заключение

Медикаментозная гипотензивная топическая терапия глаукомы имеет большую историю. Арсенал лекарственных средств включал парасимпатомиметики, ингибиторы антихолинэстеразы, фосфорорганические соединения, альфа-2-адреномиметики, бета-адреноблокаторы, ингибиторы карбоангидразы, но внедрение в офтальмологическую практику аналогов простагландинов стало поистине революционным. В отличие от доступных ранее препаратов аналоги простагландинов способствуют значительному и стойкому снижению уровня ВГД в основном по ранее малоизвестному увеосклеральному пути оттока. У значительного числа пациентов происходит снижение ВГД в среднем на 35% от исходного уровня. Препараты этой фармакологической группы обладают таким существенным преимуществом, как возможность применения один раз в сутки, что позволяет офтальмологам задуматься над проблемой соблюдения назначенного режима лечения и понять, что соблюдение рекомендаций оказывает большое влияние на прогрессирование заболевания и в значительной степени определяется частотой инстилляций препарата в день. По мере накопления опыта была подтверждена не только эффективность, но и безопасность аналогов простагландинов, что сделало эти лекарственные средства препаратами первой линии терапии при глаукоме.

Несмотря на низкую частоту и ограниченный характер нежелательных явлений, следует помнить о сродстве этих препаратов к провоспалительным рецепторам, так как это может сопровождаться неблагоприятным эффектом у ряда пациентов (например, у лиц с увеитом и КМО); следует соблюдать осторожность при их лечении и контролировать их состояние.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Егоров Е.А. Гипотензивное лечение глаукомы. *РМЖ Клиническая офтальмология*. 2000;1(1):6-10.
- Егоров Е.А. Hypotensive treatment of glaucoma. *RMJ Klinicheskaya oftalmologiya*. 2000;1(1):6-10. (In Russ.).
- Егоров Е.А., Нестеров А.П., Романова О.В. Перспективы применения аналога простагландина F2 альфа латанопроста в гипотензивной терапии глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 1998;114(4):19-20.
- Егоров Е.А., Нестеров А.П., Романова О.В. Prospects for the use of prostaglandin F2 alpha analogue Latanoprost in hypotensive glaucoma therapy. *Vestnik oftalmologii = The Russian Annals of Ophthalmology*. 1998;114(4):19-20. (In Russ.).
- Нестеров А.П. *Глаукома*. М.: Медицина; 1995.
- Nesterov AP. *Glaucoma*. M.: Meditsina; 1995 (In Russ.).
- Alm A, Stjernschantz J. The Scandinavian Latanoprost Study Group. Effect on intraocular pressure and side effects of 0.005% latanoprost applied once daily, evening or morning: a comparison with timolol. *Ophthalmology*. 1995;102:1743-52.
- [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(95\)30798-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)30798-1)
- Alm A, Weinreb RN. *Uveoscleral Outflow: Biology and Clinical Aspects*. Barcelona: Mosby-Wolfe Medical Publications; 1998.
- Aung T, Chew PT, Yip CC, et al. A randomized double-masked crossover study comparing latanoprost 0.005% with unoprostone 0.12% in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(5):636-642.
- [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(00\)00943-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00943-0)
- Bill A. Conventional and uveoscleral drainage of aqueous humor in the cynomolgus monkey (*Macaca Irus*) at normal and high intraocular pressures. *Exp Eye Res*. 1966;5(1):45-54.
- [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(66\)80019-2](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(66)80019-2)
- Bill A, Phillips C. Uveoscleral drainage of aqueous humor in human eyes. *Exp Eye Res*. 1971;12(3):275-281.
- [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(71\)90149-7](https://doi.org/10.1016/0014-4835(71)90149-7)
- Bill A. Some aspects of aqueous humor drainage. *Eye*. 1993;7(pt 1):14-19.
- <https://doi.org/10.1038/eye.1993.4>
- Bito LZ, Baroody RA. The ocular pharmacokinetics of eicosanoids and their derivatives. Comparison of ocular eicosanoid penetration and distribution following the topical application of PGF2 alpha, PGF2 alpha-1-methyl ester, and PGF2 alpha-1-isopropyl ester. *Exp Eye Res*. 1987;44(2):217-226.
- [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(87\)80006-4](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(87)80006-4)
- Brubaker RF. Targeting outflow facility in glaucoma management. *Surv Ophthalmol*. 2003;48(suppl 1):17-20.
- [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(03\)00003-1](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(03)00003-1)
- Choplin N, Bernstein P, Batoosingh AL, et al. A randomized, investigator-masked comparison of diurnal responder rates with bimatoprost and latanoprost in the lowering of intraocular pressure. *Surv Ophthalmol*. 2004;49(suppl 1):19-25.
- <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2003.12.016>
- Gabelt BT, Kaufman PL. Prostaglandin F2a increases uveoscleral outflow in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res*. 1989;49(3):389-402.
- [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(89\)90049-3](https://doi.org/10.1016/0014-4835(89)90049-3)
- Gandolfi SA. Bimatoprost. In: Shaarawy T, Flammer J, eds. *Glaucoma therapy: current issues and controversies*. London: Martin Dunitz; 2004.
- Hedman K, Larsson LI. The effect of latanoprost compared with timolol in African-American, Asian, Caucasian, and Mexican open-angle glaucoma or ocular hypertensive patients. *Surv Ophthalmol*. 2002;47(suppl 1):77-89.
- [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(02\)00310-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(02)00310-7)
- Ikeda Y, Mori K, Ishibashi T, et al. Latanoprost nonresponders with open-angle glaucoma in the Japanese population. *Jpn J Ophthalmol*. 2006;50(2):153-157.
- <https://doi.org/10.1007/s10384-005-0293-x>
- Kobayashi H, Kobayashi K, Okinami S. A comparison of intraocular pressure-lowering effect of prostaglandin F2a analogues, latanoprost, and unoprostone isopropyl. *J Glaucoma*. 2001;10(6):487-492.
- <https://doi.org/10.1097/00061198-200112000-00009>
- Krohn J, Hove VK. Iris cyst associated with topical administration of latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1999;127(1):91-93.
- [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(98\)00303-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00303-1)
- Lindsey JD, Kashiwagi K, Kashiwagi F, et al. Prostaglandin action on ciliary smooth muscle extracellularmatrix metabolism: implications for uveoscleral outflow. *Surv Ophthalmol*. 1997;41(suppl 2):53-59.
- [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(97\)80008-2](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(97)80008-2)
- Lindsey JD, Weinreb RN. Effects of prostaglandins on uveoscleral outflow. In: Alm A, Weinreb RN, eds. *Uveoscleral Outflow: Biology and Clinical Aspects*. Barcelona: Mosby-Wolfe Medical Publications; 1998;41-55.
- Netland PA, Landry T, Sullivan EK. Travoprost compared with latanoprost and timolol in patients with open-angle glaucoma or ocular hypertension. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(4):472-484.
- [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01177-1](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01177-1)
- Nilsson SFE, Samuelsson M, Bill A, et al. Increased uveoscleral outflow as a possible mechanism of ocular hypotension caused by prostaglandin F2, alpha-1-isopropylester in the cynomolgus monkey. *Exp Eye Res*. 1989;48(5):707-716.
- [https://doi.org/10.1016/0014-4835\(89\)90011-0](https://doi.org/10.1016/0014-4835(89)90011-0)
- Pfeiffer N. A comparison of the fixed combination of latanoprost and timolol with its individual components. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2002;240(11):893-899.
- <https://doi.org/10.1007/s00417-002-0553-0>
- Poyer JF, Millar C, Kaufman PL, Prostaglandin F. Effects on isolated rhesus monkey ciliary muscle. *Invest Ophthalmol*. 1995;36(12):2461-2465.
- Sjöquist B, Johansson A, Stjernschantz J. Pharmacokinetics of latanoprost in the cynomolgus monkey. 3rd communication: tissue distribution after topical administration on the eye studied by whole body autoradiography. *Glaucoma Research Laboratories. Arzneimittelforschung*. 1999;49(3):240-249.
- <https://doi.org/10.1055/s-0031-1300408>
- Stjernschantz J, Selén G, Ocklind A, et al. Effects of latanoprost and related prostaglandin analogues. In: Alm A, Weinreb RN, eds. *Uveoscleral Outflow: Biology and Clinical Aspects*. Barcelona: Mosby-Wolfe Medical Publications; 1998;57-72.
- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME. Effects of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analog, on aqueous humor dynamics in human eyes. *Ophthalmology*. 1993;100(9):1297-1304.
- [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(93\)31484-3](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31484-3)
- Toris CB, Yablonski ME, Wang Y-L, et al. Prostaglandin A2 increases uveoscleral outflow and trabecular outflow facility in the cat. *Exp Eye Res*. 1995;61(6):649-657.
- [https://doi.org/10.1016/s0014-4835\(05\)80015-6](https://doi.org/10.1016/s0014-4835(05)80015-6)
- Toris CB, Camras CB, Yablonski ME, et al. Effects of exogenous prostaglandins on aqueous humor dynamics and blood-aqueous barrier function. *Surv Ophthalmol*. 1997;41(suppl 2):69-75.
- [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(97\)80010-0](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(97)80010-0)
- Van der Valk R, Webers CA, Schouten JS, et al. Intraocular pressure-lowering effects of all commonly used glaucoma drugs: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Ophthalmology*. 2005;112(7):1177-1185.
- <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.01.042>
- Woodward DF, Krauss AH, Chen J, et al. The pharmacology of bimatoprost (Lumigan). *Surv Ophthalmol*. 2002;47(suppl 4):295.
- [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(01\)00224-7](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(01)00224-7)

Поступила 29.09.2021

Received 29.09.2021

Принята к печати 11.10.2021

Accepted 11.10.2021

Профессор Аркадий Александрович Каспаров (1936—2018) (к 85-летию со дня рождения)

Professor A.A. Kasparov (1936—2018) (to the 85th anniversary of his birth)



«Главное в профессии врача — страстное желание помочь пациенту...» — эти слова принадлежат известному советскому и российскому ученому, офтальмологу, доктору медицинских наук, профессору Аркадию Александровичу Каспарову. Они стали своего рода девизом и линией его жизни.

А.А. Каспаров в 1959 г. успешно окончил лечебный факультет I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. В своих воспоминаниях А.А. Каспаров писал: «Азы профессии стал постигать с четвертого курса до окончания учебы. Занятия по глазным болезням у нас вел заведующий кафедрой профессор Виталий Николаевич Архангельский. Это действительно был блестящий педагог, ученый и врач».

В 1965 г. А.А. Каспаров защитил диссертацию на соискание ученой степени кандидата медицинских наук на тему «Значение активной профилактической работы по борьбе с глаукомой в Тульской области» и в начале 70-х годов был избран ассистентом, а затем доцентом кафедры глазных болезней I Московского медицинского института им. И.М. Сеченова. С 1973 г., с момента образования Всесоюз-

ного НИИ глазных болезней МЗ СССР, творческая жизнь А.А. Каспарова была связана с этим известным в стране и за рубежом институтом. В 1974 г. А.А. Каспаров успешно защищает докторскую диссертацию на тему «Клинические особенности, диагностика, этиотропное и патогенетическое лечение герпетической болезни глаз». С этого времени практически все усилия ученого сосредоточены на решении одной из тяжелейших медико-социальных задач — лечении вирусных и бактериальных поражений органа зрения.

А.А. Каспаров является основоположником отечественного метода лечения офтальмогерпеса, в основе которого лежат иммунотерапия индуктором эндогенного интерферона «Полуданом», персонализированные клеточные технологии и противогерпетическая вакцинация. Метод лечения офтальмогерпеса по Каспарову не имеет аналогов в мире по своей эффективности, так как основан на подходе к лечению офтальмогерпеса, принципиально отличном от общепринятого — химиотерапевтического. Он впервые создал стройную систему микрохирургического и комбинированного лечения вирусных и гнойных язв роговицы, включавшую раннее активное использование хирургических методов: диатермо- и лазеркоагуляцию, сквозную лечебно-оптическую кератопластику, мини-кератопластику, различные виды послойной кератопластики. Им была разработана эффективная методика одномоментной полной реконструкции переднего сегмента глаза на базе сквозной кератопластики при тяжелых, ранее считавшихся неоперабельными поражениях. Были разработаны оригинальные методы вторичной имплантации интраокулярных линз, предложены новые модели силиконовых дренажей и способы их экскплантации при вторичной глаукоме, а также сочетание роговичной хирургии с различными покрытиями. Оригинальными следует признать разработки, касающиеся лечения нейропаралитического кератита, осложненного лагофталмом и сочетанной патологией.

Результаты научно-исследовательской и клинической работы профессора А.А. Каспарова нашли свое отражение в более чем 650 научных работах, им написаны и опубликованы издательством «Медицина» монографии «Герпес» (1986) и «Офтальмогерпес» (1994), он является автором свыше 60 патентов на изобретения. Под руководством профессора

А.А. Каспарова было написано и успешно защищено шесть докторских и 29 кандидатских диссертаций. Он всегда делился знаниями и опытом с молодыми коллегами, обучая и подготавливая специалистов для работы в республиках бывшего Советского Союза, странах Ближнего Востока, Африки, во Вьетнаме, Китае. Многие ученики А.А. Каспарова возглавляют кафедры глазных болезней, руководят научными и клиническими отделениями.

Профессор А.А. Каспаров без малого 40 лет руководил профильным отделом института, многие годы в рамках Всесоюзного центра по диагностике и лечению офтальмогерпеса координировал научно-исследовательскую работу по проблеме вирусных и бактериальных заболеваний роговицы. Первые годы после образования Всесоюзного НИИ глазных болезней МЗ СССР Аркадий Александрович был ученым секретарем института.

Научные и профессиональные достижения профессора А.А. Каспарова высоко оценены научным сообществом. В 1984 г. он стал лауреатом премии Совета Министров СССР за разработанный им метод лечения офтальмогерпеса. В 2000 г. Российская

академия медицинских наук наградила А.А. Каспарова медалью И.П. Павлова за вклад в российскую офтальмологию; в 2001 г. он получил престижную профессиональную награду — медаль М.И. Авербаха — за единственную (и на сегодняшний день) отечественную монографию, посвященную офтальмогерпесу, которая стала настольной книгой для многих офтальмологов. Работы по иммунодиагностике и иммунотерапии офтальмогерпеса получили международное признание и стали основанием для присуждения в 1998 г. проф. А.А. Каспарову диплома за №95 на открытие с вручением серебряной медали им. академика Петра Капицы.

Проф. А.А. Каспаров внес большой вклад в отечественную офтальмологию как ученый, клиницист, педагог. Им создана научная школа, которая продолжает исследования, связанные с одной из важнейших проблем офтальмологии. Аркадий Александрович бережно, но требовательно относился к продолжению семейных традиций.

Современники сохраняют память о прекрасном человеке и враче, а потомки будут учиться у него «страстному желанию помочь пациенту».

*Коллектив ФГБНУ «НИИ глазных болезней»,
Московское научное общество офтальмологов,
редколлегия журнала «Вестник офтальмологии»*

ТЬМА ОТСТУПАЕТ

двойной механизм снижения
внутриглазного давления
с дополнительным
нейропротекторным действием
для сохранения функции
зрительного нерва при ПОУГ



Лекарственное средство
РФ: ЛП-001434 от 16.01.2012



снижение офтальмотонуса до 10-12 мм рт. ст.,
контроль 12 часов¹



нейропротекторные свойства даже в условиях
повышенного офтальмотонуса²⁻⁴



производится в Европейском союзе в соответствии
со стандартами GMP^{1,5}

РЕКЛАМА
RUS-OPH-LUX-LUX-01-2021-2349-updated

1. Инструкция по применению лекарственного препарата Люксфен®. 2. Lambert W.S., Ruiz L., Crish S.D., Wheeler L.A., Calkins D.J. Brimonidine prevents axonal and somatic degeneration of retinal ganglion cell neurons. *Mol Neurodegener.* 2011; 6: 4. 3. Lopez-Herrera M.P.L., Mayor-Torroglosa S., de Imperial J.M., Villegas-Perez M.P., Vidal-Sanz M. Transient ischemia of the retina results in altered retrograde axoplasmic transport: neuroprotection with brimonidine. *Exp Neurol.* 2002; 178: 243-258. 4. Dong C.-J., Hare W.A. and Wheeler L. Neural Mechanisms Underlying Brimonidine's Protection of Retinal Ganglion Cells in Experimental Glaucoma. *Glaucoma – Basic and Clinical Concepts*. Ed. by S. Rumelt, Published: November 11, 2011. 5. Стандарт GMP (Good Manufacturing Practice – надлежащая производственная практика) – система нормативных правил и указаний в отношении производства: лекарственных средств; медицинских устройств; изделий диагностического назначения; продуктов питания; пищевых добавок; активных ингредиентов; контролирующая производство в Европейском союзе и других странах.

Информация предназначена для специалистов

Полную информацию Вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»; Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.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:** Афлиберцепт. **Лекарственная форма:** раствор для внутриглазного введения. 1 мл препарата содержит 40 мг афлиберцепта. **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 афлиберцепту 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 афлиберцепта, 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, Леверкузен, 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-0227-1

 **ЭЙЛЕА®**
(афлиберцепт для интравитреальных инъекций)