ADTI
AXB. RESURS MARKAZI
INV № 142

ISSN 0042-465X (Print)
ISSN 2309-1282 (Online)

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

Том 138 • №3 • 2022
Издается с 1884 г.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТРАНСПЛАНТАЦИЯ СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИ АТРОФИИ РЕТИНАЛЬНОГО ПИГМЕНТНОГО ЭПИТЕЛИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

ОСОБЕННОСТИ РЕТИНАЛЬНОГО КРОВОТОКА ПРИ НАРУШЕНИИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У БЕРЕМЕННЫХ

АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ СПОСОБ РАСЧЕТА ОПТИЧЕСКОЙ СИЛЫ ИНТРАОКУЛЯРНЫХ ЛИНЗ ПРИ КОРОТКОЙ ПЕРЕДНЕЗАДНЕЙ ОСИ ГЛАЗА

ВОЗМОЖНОСТИ ОПТИЧЕСКОЙ КОГЕРЕНТНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОЦЕНКЕ СЕНИЛЬНОЙ СКЛЕРАЛЬНОЙ БЛЯШКИ

К ВОПРОСУ О ТАКТИКЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ КЕРАТОКОНУСА ПРИ СУЩЕСТВЕННЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ ТОЛЩИНЫ РОГОВИЦЫ

ОФТАЛЬМОГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫЗВАННОЙ ВИРУСОМ SARS-COV-2

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ЛАТЕНТНОЙ ГЕМОЛАКРИИ

КРАТКОСРОЧНЫЕ ДАННЫЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА «БРОЛУЦИЗУМАБ» ПРИ ЛЕЧЕНИИ НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ НА ТЕРРИТОРИИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ДИСФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ СЛЕЗНЫЙ СИНДРОМ НА ФОНЕ COVID-19 КАК ПОКАЗАТЕЛЬ ТЯЖЕСТИ ИШЕМИИ ОРГАНА ЗРЕНИЯ

МЕДИА СФЕРА

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКОЙ КОМПАНИИ ФИРН М



отпуск без рецепта

ОФТАЛЬМОФЕРОН®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

интерферон альфа-2b + дифенгидрамин

ЛЕЧЕНИЕ ВИРУСНЫХ И АЛЛЕРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГЛАЗ У ВЗРОСЛЫХ И ДЕТЕЙ

- Лечение герпетических и аденовирусных инфекций глаз (конъюнктивитов, кератитов, увеитов)
- Лечение и профилактика осложнений после хирургических вмешательств на роговице
- Лечение синдрома сухого глаза

Рег. уд. Р №002902/01



отпуск без рецепта

АЛЛЕРГОФЕРОН®

ГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО И НАРУЖНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

интерферон альфа-2b + лоратадин

- Иммуномодулятор + блокатор Н1-гистаминовых рецепторов
- Лечение сезонного и круглогодичного аллергического ринита и конъюнктивита

ИНТЕРФЕРОН + ЛОРАТАДИН
НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ АЛЛЕРГИИ!

Рег. уд. ЛП-000656



отпуск по рецепту

АЛЛЕРГОФЕРОН® бета

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ И НАЗАЛЬНЫЕ

интерферон альфа-2b + бетаметазон

- Новая оригинальная комбинация
- Лечение сезонного аллергического ринита и конъюнктивита среднетяжелого течения в стадии обострения

Рег. уд. ЛП-002999



отпуск без рецепта

ИСКУССТВЕННАЯ СЛЕЗА®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

гипромеллоза

- Лечение синдрома сухого глаза
- Устранение раздражения и усталости глаз
- Снятие напряжения глаз, вызванного работой за компьютером и вождением автомобиля

Рег. уд. ЛСР-001608/09



отпуск по рецепту

ДЕКСАМЕТАЗОН ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

дексаметазона натрия фосфат

- Лечение аллергического конъюнктивита и кератоконъюнктивита
- Лечение острых и хронических воспалительных заболеваний глаз
- Профилактика воспалений после оперативных вмешательств

Рег. уд. ЛП-002124



отпуск по рецепту

ДИКЛОФЕНАК ЛОНГ®

КАПЛИ ГЛАЗНЫЕ

диклофенак натрия

- Лечение неинфекционных конъюнктивитов
- Лечение и профилактика воспаления при травмах, а также после операций на глазном яблоке
- Входящая в состав гипромеллоза оказывает смягчающее действие на эпителий, снижает местнораздражающий эффект диклофенака

Рег. уд. ЛС-000149

БИОТЕХНОЛОГИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ
ФИРН М www.firnm.ru

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ТЕКСТОМ ИНСТРУКЦИИ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ

ISSN 0042-465X (Print)
ISSN 2309-1282 (Online)

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ»

ВЕСТНИК ОФТАЛЬМОЛОГИИ

(Russian Annals of Ophthalmology)

МАЙ—ИЮНЬ

3'2022

Том 138

Двухмесячный научно-практический журнал

Издается с 1884 г.

«Вестник офтальмологии» — научно-практический рецензируемый медицинский журнал. Выходит 6 раз в год. Издается 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

Загрузите в App Store

ДОСТУПНО В Google Play

Подписной индекс по каталогу «Почты России» ПМ005

Подписано в печать 24.06.2022
Формат 60×90 1/8. Тираж 3000 экз.
Усл. печ. л. 19. Заказ 22-Z-0754
Отпечатано в ООО «МЕДИАКОЛОР»

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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

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

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

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

ISSN 0042-465X (Print)
ISSN 2309-1282 (Online)

FEDERAL STATE BUDGETARY INSTITUTION OF SCIENCE «RESEARCH INSTITUTE OF EYE DISEASES»

MAY—JUNE

3'2022

Vol. 138

Russian Annals of Ophthalmology

Bi-monthly fundamental and practical journal
Founded in 1884

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

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

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

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

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

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

Art and Layout: «MEDIA SPHERA» Publishing Group

EDITORIAL BOARD:

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

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

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

Responsible secretary N.L. SHEREMET, MD, PhD

M.M. BIKBOV, MD, PhD, professor (Ufa)
E.V. BOYKO, MD, PhD, professor (Saint-Petersburg)
A.F. BROVKINA, acad. of RAS, professor (Moscow)
M.V. BUDZINSKAYA, MD, PhD (Moscow)
M.R. GUSEVA, MD, PhD, professor (Moscow)
E.A. EGOROV, MD, PhD, professor (Moscow)
V.P. ERICHEV, MD, PhD, professor (Moscow)
T.P. KASHCHENKO, MD, PhD, professor (Moscow)
I.E. PANOVA, MD, PhD, professor (Saint-Petersburg)
N.K. SEROVA, MD, PhD, professor (Moscow)
V.V. STRAKHOV, MD, PhD, professor (Yaroslavl)
E.P. TARUTTA, MD, PhD, professor (Moscow)
S.I. KHARLAP, MD, PhD (Moscow)
A.G. SHCHUKO, MD, PhD, professor (Irkutsk)
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)
M.A. MEDVEDEV, MD, PhD, professor (Bishkek, Kyrgyzstan)
SH. MELAMED, MD, PhD, professor acad. of RAS (Tel Aviv, Israel)
V.V. NEROEV, acad. of RAS, professor (Moscow)
N.V. PASECHNIKOVA, MD, PhD, professor (Odessa, Ukraine)
A.N. SAMOYLOV, MD, PhD, professor (Kazan)
V. YASHINSKAS, MD, PhD, professor (Kaunas, Lithuania)

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

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

Download on the App Store

GET IT ON Google Play

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Нероева Н.В., Нероев В.В., Катаргина Л.А., Рябина М.В., Илюхин П.А., Кармокова А.Г., Лосанова О.А., Майбогин А.М., Харитонов А.Е., Еремеев А.В., Лагарькова М.А.
Заместительная трансплантация стволовыми клетками при атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте 7

Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е.
Особенности ретинального кровотока при нарушении углеводного обмена у беременных 16

Белов Д.Ф., Николаенко В.П.
Альтернативный способ расчета оптической силы интраокулярных линз при короткой переднезадней оси глаза 24

Светозарский С.Н., Андреев А.Н.
Возможности оптической когерентной томографии в оценке сенильной склеральной бляшки 31

Шелудченко В.М., Осипян Г.А., Храйстин Х., Джалили Р.А.
К вопросу о тактике хирургического лечения кератоконуса при существенных изменениях толщины роговицы 35

Юсеф Ю.Н., Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., Воробьева М.В.
Офтальмогемодинамические нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2 41

Гусева Ю.А., Шиманец О.В.
Диагностическая значимость латентной гемолакрии 46

Куликов А.Н., Газизова И.Р., Мальцев Д.С., Малафеева А.Ю., Васильев А.С., Жалимова В.Р.
Краткосрочные данные эффективности и безопасности применения препарата «Бролуцизумаб» при лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации на территории Российской Федерации 55

Касымова М.С., Иминова М.М.
Дисфункциональный слезный синдром на фоне COVID-19 как показатель тяжести ишемии органа зрения 63

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Разумова И.Ю., Годзенко А.А.
Генно-инженерные биологические препараты в лечении увеита при анкилозирующем спондилите (клинические наблюдения) 68

Малюгин Б.Э., Соболев Н.П., Шкворченко Д.О., Фомина О.В., Ланевская Н.И., Образцова М.Р.
Результаты хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки после факохирургии и имплантации трифокальной интраокулярной линзы при миопии (клинические наблюдения) 73

Карлова Е.В., Золотарев А.В.
Фиксированная комбинация латанопрост/тимолол в долгосрочном лечении пациентов с глаукомой нормального давления 82

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Твердова Д.В., Копаев С.Ю.
Этапы развития энергетической факохирургии 88

Кравченко С.В., Сахнов С.Н., Мясникова В.В.
Современные концепции бионического зрения 95

Гущина М.Б., Буцан С.Б., Салихов К.С., Сергеева В.Ю.
Лечение нейротрофической кератопатии при сочетанном поражении тройничного и лицевого нервов 102

Лихванцева В.Г., Ованесян В.Э.
Влияние половых гормонов и беременности на развитие и прогрессирование увеальной меланомы 110

Бубнова И.А., Саркисова К.Г.
Изменение состояния прероговичной слезной пленки и глазной поверхности после кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе 118

Аветисов С.Э., Осипян Г.А., Абукеримова А.К., Акованцева А.А., Ефремов Ю.М., Фролова А.А., Котова С.Л., Тимашев П.С.
Экспериментальные исследования биомеханических свойств роговицы 124

Калошина А.А., Шеремет Н.Л.
Значение оптической когерентной томографии-ангиографии и ультразвуковых допплеровских методов исследования в диагностике оптических нейропатий 132

Дроздова Е.А.
Долгосрочные результаты анти-VEGF-терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки 140

ДИСКУССИЯ

Аветисов С.Э., Осипян Г.А., Абукеримова А.К.
К вопросу о выделении предесцеметового слоя в структуре роговицы 149

ORIGINAL ARTICLES

Neroeva N.V., Neroev V.V., Katargina L.A., Ryabina M.V., Ilyukhin P.A., Karmokova A.G., Losanova O.A., Maybogin A.M., Kharitonov A.E., Eremeev A.V., Lagarkova M.A.
Experimental stem cell replacement transplantation in retinal pigment epithelium atrophy 7

Pomytkina N.V., Sorokin E.L., Pashentsev Ya.E.
Features of retinal blood flow in pregnant women with carbohydrate metabolism disorders 16

Belov D.F., Nikolaenko V.P.
Alternative method of intraocular lens power calculation in eyes with short axial length 24

Svetozarskiy S.N., Andreev A.N.
Capabilities of optical coherence tomography in examination of senile scleral plaques 31

Sheludchenko V.M., Osipyan G.A., Khraystin Kh., Dzhalili R.A.
On the tactics for surgical treatment of keratoconus in significantly altered corneal thickness 35

Yusef Yu.N., Andzhelova D.V., Kazaryan E.E., Vorobyova M.V.
Changes in ocular hemodynamics in patients recovered from COVID-19 41

Huseva Yu.A., Shymanets O.V.
Diagnostic value of occult haemolacria 46

Kulikov A.N., Gazizova I.R., Maltsev D.S., Malafeeva A.Yu., Vasilyev A.S., Zhalimova V.R.
Short-term efficacy and safety of Brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Russian Federation 55

Kasymova M.S., Iminova M.M.
Lacrimal dysfunction syndrome in patients with COVID-19 as an indicator of the severity of ocular ischemia 63

OBSERVATIONAL STUDIES

Razumova I.Yu., Godzenko A.A.
Genetically engineered biological agents in the treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis (clinical observations) 68

Malyugin B.E., Sobolev N.P., Shkvorchenko D.O., Fomina O.V., Lanevskaya N.I., Obraztsova M.R.
Outcomes of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment after phaco surgery and implantation of a trifocal intraocular lens in patients with myopia (clinical observations) 73

Karlova E.V., Zolotarev A.V.
Fixed combination of latanoprost and timolol in the long-term treatment of patients with normal-tension glaucoma 82

LITERATURE REVIEWS

Tverdova D.V., Kopayev S.Yu.
Historical development of energetic cataract surgery 88

Kravchenko S.V., Sakhnov S.N., Myasnikova V.V.
Modern concepts of bionic vision 95

Gushchina M.B., Butsan S.B., Salikhov K.S., Sergeeva V.Yu.
Treatment of neurotrophic keratopathy in combined lesions of the trigeminal and facial nerves 102

Likhvantseva V.G., Ovanesyan V.E.
The effect of sex hormones and pregnancy on development and progression of uveal melanoma 110

Bubnova I.A., Sarkisova K.G.
Changes in precorneal tear film and ocular surface in keratoconic patients after corneal collagen cross-linking 118

Avetisov S.E., Osipyan G.A., Abukerimova A.K., Akovantseva A.A., Efremov Yu.M., Frolova A.A., Kotova S.L., Timashev P.S.
Experimental studies of the biomechanical properties of the cornea 124

Kaloshina A.A., Sheremet N.L.
The importance of OCT angiography and Doppler ultrasound methods in diagnosis of optic neuropathies 132

Drozdova E.A.
Long-term outcomes of anti-VEGF therapy for macular edema in retinal vein occlusion 140

DISCUSSION

Avetisov S.E., Osipyan G.A., Abukerimova A.K.
On the issue of allocating the pre-Descemet's layer in the corneal structure 149

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 7-15
https://doi.org/10.17116/oftalma20221380317

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 7-15
https://doi.org/10.17116/oftalma20221380317

Заместительная трансплантация стволовыми клетками при атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте

© Н.В. НЕРОЕВА[1], В.В. НЕРОЕВ[1], Л.А. КАТАРГИНА[1], М.В. РЯБИНА[1], П.А. ИЛЮХИН[1], А.Г. КАРМОКОВА[1], О.А. ЛОСАНОВА[1], А.М. МАЙБОГИН[1], А.Е. ХАРИТОНОВ[2], А.В. ЕРЕМЕЕВ[2], М.А. ЛАГАРЬКОВА[2]

[1]ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр физико-химической медицины» ФМБА России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработать и оценить результаты модифицированной хирургической техники трансплантации индуцированных плюрипотентных стволовых клеток ретинального пигментного эпителия (ИПСК-РПЭ) в виде клеточной суспензии в субретинальное пространство кроликов с предварительно созданной атрофией РПЭ.

Материал и методы. Материалом исследования послужили 10 кроликов (20 глаз) породы новозеландский альбинос. Спустя 1 мес после моделирования атрофии РПЭ и дегенерации сетчатки кроликам проводилась субретинальная трансплантация ИПСК-РПЭ в виде клеточной суспензии. Для предотвращения рефлюкса ИПСК-РПЭ в витреальную полость место введения клеток герметизировали с помощью 2—3 капель аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами (Platelet-rich plasma, PRP). Всем кроликам проводились спектральная оптическая когерентная томография и исследование аутофлюоресценции с помощью прибора Heidelberg Spectralis SD-OCT («Heidelberg Engineering», Германия). Энуклеированные глаза животных подвергались морфологическому и иммуногистохимическому исследованиям.

Результаты. Разработана и проведена оценка модифицированной хирургической техники трансплантации ИПСК-РПЭ в виде клеточной суспензии в субретинальное пространство кроликов с предварительно созданной атрофией РПЭ. Установлено, что использование PRP способствует герметизации дефекта и предупреждает рефлюкс трансплантируемых клеток в витреальную полость, тем самым минимизируя интра- и послеоперационные осложнения. Морфологическое исследование *in vivo* и изучение гистологических срезов показали, что трансплантируемые ИПСК-РПЭ правильно интегрированы и адгезированы к сосудистой оболочке в зоне оперативного вмешательства. По результатам иммуногистохимического анализа с использованием флюоресцентно меченных антител была подтверждена жизнеспособность ИПСК-РПЭ, интегрированных в сетчатку глаза модельного животного.

Заключение. Данный способ позволяет усовершенствовать технологии трансплантации ИПСК-РПЭ на доклинических этапах исследования, что открывает новые перспективы в лечении дегенеративных заболеваний сетчатки и возможности персонифицированного подхода.

Ключевые слова: *дегенерация сетчатки, возрастная макулярная дегенерация, атрофия ретинального пигментного эпителия, ретинальный пигментный эпителий, индуцированные плюрипотентные стволовые клетки ретинального пигментного эпителия, трансплантация клеточной суспензии.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Нероева Н.В. — e-mail: nneroeva@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1038-2746
Нероев В.В. — e-mail: secr@igb.ru; https://orcid.org/0000-0002-8480-0894
Катаргина Л.А. — e-mail: katargina@igb.ru; https://orcid.org/0000-0002-4857-0374
Рябина М.В. — e-mail: mryabina@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-7961-8965
Илюхин П.А. — e-mail: paulilukhin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9552-6782
Кармокова А.Г. — e-mail: asyakarma17@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3091-5191
Лосанова О.А. — e-mail: oksana_losanova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7356-7919
Майбогин А.М. — e-mail: uvb777@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0003-1582-2106
Харитонов А.Е. — e-mail: kharitonov.ae@rcpcm.org; https://orcid.org/0000-0003-1420-1164
Еремеев А.В. — e-mail: art-eremeev@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-3428-7586
Лагарькова М.А. — e-mail: lagar@rcpcm.org; https://orcid.org/0000-0001-9594-1134
Автор, ответственный за переписку: Лосанова О.А. — e-mail: oksana_losanova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Нероева Н.В., Нероев В.В., Катаргина Л.А., Рябина М.В., Илюхин П.А., Кармокова А.Г., Лосанова О.А., Майбогин А.М., Харитонов А.Е., Еремеев А.В., Лагарькова М.А. Заместительная трансплантация стволовыми клетками при атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):7—15. https://doi.org/10.17116/oftalma20221380317

Experimental stem cell replacement transplantation in retinal pigment epithelium atrophy

© N.V. NEROEVA[1], V.V. NEROEV[1], L.A. KATARGINA[1], M.V. RYABINA[1], P.A. ILYUKHIN[1], A.G. KARMOKOVA[1], O.A. LOSANOVA[1], A.M. MAYBOGIN[1], A.E. KHARITONOV[2], A.V. EREMEEV[2], M.A. LAGARKOVA[2]

[1]Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases, Moscow, Russia;
[2]Federal Research and Clinical Center of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose. To develop and evaluate the results of the modified surgical technique for transplantation of retinal pigment epithelium (RPE) differentiated from human induced pluripotent stem cells (iPSC-RPE) in the form of a cell suspension into the subretinal space of rabbits with previously induced RPE atrophy.

Material and methods. The study was conducted on 10 New Zealand albino rabbits (20 eyes). One month after modeling RPE atrophy and retinal degeneration, rabbits were subjected to subretinal transplantation of iPSC-RPE cells in the form of a cell suspension. To prevent reflux of iPSC-RPE into the vitreal cavity, the injection site was sealed with 2—3 drops of autologous platelet-rich plasma (PRP). All rabbits underwent spectral optical coherence tomography (SOCT) and autofluorescence studies on the Heidelberg Spectralis system («Heidelberg Engineering», Germany). Enucleated animal eyes were studied with morphological and immunohistochemical methods.

Results. In this study we developed and evaluated a modified surgical technique of transplantation of iPSC-RPE in the form of a cell suspension into the subretinal space of rabbits with induced RPE atrophy. It was found that the use of PRP helps seal the defect and prevents cell suspension reflux into the vitreous cavity, effectively minimizing intra- and postoperative complications. Morphological *in vivo* study and examination of histological sections showed that implantable iPSC-RPEs were correctly integrated and adhered to the choroid in the surgery site. Immunohistochemical analysis involving fluorescence-marked antibodies confirmed the survival of iPSC-RPE integrated into the retina of model animals.

Conclusion. This method improves the technology of iPSC-RPE transplantation on preclinical stages of the study, revealing new prospects in the treatment of degenerative diseases of the retina and the possibility of a personalized approach.

Keywords: *retinal degeneration, age-related macular degeneration, atrophy of retinal pigment epithelium, retinal pigment epithelium, induced pluripotent stem cells, cell suspension transplantation.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Neroeva N.V. — e-mail: nneroeva@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-1038-2746
Neroev V.V. — e-mail: secr@igb.ru; https://orcid.org/0000-0002-8480-0894
Katargina L.A. — e-mail: katargina@igb.ru; https://orcid.org/0000-0002-4857-0374
Ryabina M.V. — e-mail: mryabina@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-7961-8965
Ilyukhin P.A. — e-mail: paulilukhin@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9552-6782
Karmokova A.G. — e-mail: asyakarma17@gmail.com; https://orcid.org/0000-0003-3091-5191
Losanova O.A. — e-mail: oksana_losanova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-7356-7919
Maybogin A.M. — e-mail: uvb777@rambler.ru; https://orcid.org/0000-0003-1582-2106
Kharitonov A.E. — e-mail: kharitonov.ae@rcpcm.org; https://orcid.org/0000-0003-1420-1164
Eremeev A.V. — e-mail: art-eremeev@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-3428-7586
Lagarkova M.A. — e-mail: lagar@rcpcm.org; https://orcid.org/0000-0001-9594-1134
Corresponding author: Losanova O.A. — e-mail: oksana_losanova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Neroeva NV, Neroev VV, Katargina LA, Ryabina MV, Ilyukhin PA, Karmokova AG, Losanova OA, Maybogin AM, Kharitonov AE, Eremeev AV, Lagarkova MA. Experimental stem cell replacement transplantation in retinal pigment epithelium atrophy. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):7–15. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma20221380317

Заболевания, вызванные нарушением работы и атрофическими изменениями ретинального пигментного эпителия (РПЭ), включая возрастную макулярную дегенерацию (ВМД) и некоторые формы дистрофий сетчатки, приводят к потере зрения, функциональным нарушениям, физическим и психологическим трудностям пациентов.

Несмотря на значительный прогресс в понимании патогенеза ВМД, лечение данного заболевания все еще остается актуальной проблемой. Перспективной стратегией предотвращения полной потери зрения при заболеваниях, связанных с дегенерацией РПЭ, является применение регенеративных клеточных технологий, которые активно разрабатываются с целью дальнейшего применения в терапии дегенеративных заболеваний сетчатки. Разработка в 2006 г. K. Takahashi и S. Yamanaka метода получения индуцированных стволовых клеток (ИПСК) путем репрограммирования транскрипционными факторами, доставляемыми в клетку вирусными векторами [1], открыла новые возможности в регенеративной клеточной терапии. По своим морфофункциональным характеристикам ИПСК эквивалентны эмбриональным стволовым клеткам (ЭСК) [2, 3] и при этом не вызывают этических вопросов. Полученные с использованием данного подхода клеточные линии продемонстрировали способность к неограниченному росту и самообновлению, а также к дифференцировке в клетки любых типов, в том числе в клетки РПЭ [4, 5]. В последние годы были опубликованы результаты ряда экспериментальных исследований на животных, проиллюстрировавшие безопасность и эффективность трансплантации клеток РПЭ, дифференцированных из ИПСК (ИПСК-РПЭ). При этом трансплантация ИПСК-РПЭ может осуществляться в суспензионной форме либо в виде предварительно сформированного монослоя на субстрате. Каждый способ имеет свои преимущества и недостатки, и до сих пор активно ведутся работы по их сравнению с точки зрения выживаемости клеток, анатомической и функциональной интеграции [6—12].

Тем не менее, несмотря на немалое количество доклинических исследований, не существует оптимального хирургического способа доставки ИПСК-РПЭ в субретинальное пространство, способствующего их последующей правильной интеграции и приживлению с минимальным риском осложнений.

Цель исследования — разработать и оценить результаты модифицированной хирургической техники трансплантации ИПСК-РПЭ в виде клеточной суспензии в субретинальное пространство кроликов с предварительно созданной атрофией РПЭ.

Материал и методы

В исследование были включены 10 кроликов (20 глаз) породы новозеландский альбинос в возрасте 2,5—3,0 мес и массой 2,0—2,5 кг. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным, принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/EC), «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Для получения функциональных клеток РПЭ человека была произведена направленная дифференцировка из ИПСК человека, ранее полученных из фибробластов здорового донора в лаборатории клеточной биологии ФГБУ «ФНКЦ физико-химической медицины» ФМБА России и хранящихся в клеточном банке лаборатории. ИПСК культивировались на матригеле («BD Biosciences», США) в культуральных чашках. По достижении 100% монослоя среда менялась на дифференцировочную, содержащую ДМЕМ/F12 (НПП «ПанЭко», Россия), 5% заменителя сыворотки («Invitrogene», США), 2 мМ глутамина, 1% заменимых аминокислот, пенициллин/стрептомицин (50 ед/мл; 50 мкг/мл), N2 и B27 (все — НПП «ПанЭко», Россия), 50 нг/мл Noggin и 20 нг/мл bFGF (оба — «Invitrogen», США). После двух пассажей клетки пересевали на покрытую матригелем чашку и культивировали в среде альфа-МЕМ (НПП «ПанЭко», Россия), содержащей 20% заменителя сыворотки («Invitrogen», США), 2 мМ глутамина, пенициллин/стрептомицин (50 ед/мл; 50 мкг/мл; оба — НПП «ПанЭко», Россия), 10 нг/мл IGF1, 10 нг/мл EGF, 10 нг/мл Dkk1, B27, 100 нг/мл таурина (все — «Invitrogen», США), 1 мМ никотинамида, 10 мкМ хетомина (оба — «Sigma», США). Через 3—4 нед формировались пигментированные кластеры, которые вручную отделялись с помощью 0,05% трипсина в ЭДТА («Gibco», США) от остального клеточного материала и в дальнейшем культивировались в среде ДМЕМ/F12 (НПП «ПанЭко», Россия), содержащей 10% фетальной бычьей сыворотки (FBS; «Gibco», США), 2 мМ глутамина, пенициллин/стрептомицин (50 ед/мл; 50 мкг/мл), заменимые аминокислоты (все — НПП «ПанЭко», Россия).

Морфофизиологическая характеристика полученного РПЭ была осуществлена путем исследования профиля экспрессии специфических маркеров РПЭ с использованием полимеразной цепной реакции, сопряженной с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР), и иммуноцитохимии (ИЦХ). Изучение физиологических характеристик проводилось путем измерения трансэпителиального сопротивления прибором Milicell ERS-2 («Millipore», США), секреции васкулоэндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor, VEGF) и фагоцитоза флюоресцентно меченных полистироновых шариков («Invitrogene», США).

С целью получения клеточного материала для трансплантации в виде суспензии культивируемые клетки промывались раствором Хэнкса (НПП «ПанЭко», Россия), инкубировались в течение 5 мин при 37 °С в 0,25% трипсине («Gibco», США). Трипсин инактивировался средой ДМЕМ (НПП «ПанЭко», Россия), содержащей 10% FBS («Gibco», США). Клетки подсчитывались с использованием красителя трипанового синего (НПП «ПанЭко», Россия) на автоматическом счетчике клеток LUNA-II («Logos Biosystems», США). Полученная суспензия центрифугировалась, супернатант отбирался, клетки ресуспендировались PBS (НПП «ПанЭко», Россия) до требуемой концентрации [13]. При проведении процедуры введения клеточной суспензии ИПСК-РПЭ была использована концентрация в 50 000 клеток/глаз.

До оперативного вмешательства подготавливали аутологичную плазму, обогащенную тромбоцитами (Platelet-rich plasma, PRP), которую получали следующим образом: забирали из центральной ушной артерии кролика кровь в объеме 2—5 мл в специализированную пробирку без антикоагулянта, пробирку устанавливали в центрифугу и осуществляли центрифугирование при 4000 об/мин в течение 3 мин. После этого из пробирки микропипеткой проводили забор плазмы (надосадочной жидкости) и переносили в другую стерильную пробирку. Проводили повторное центрифугирование в режиме 3000 об/мин в течение 2 мин и собирали $^2/_3$ плазмы сверху стерильной микропипеткой. Подготавливали стерильный шприц, вынимали поршень. Микропипеткой вводили все содержимое в шприц и присоединяли к нему поршень для дальнейшего введения.

Чтобы обеспечить точную дозировку лекарств, до операции всех кроликов взвешивали. За 1 мес до трансплантации ИПСК-РПЭ всем кроликам на правом глазу индуцировали атрофию РПЭ и сетчатки по созданной нами методике [14]. Предоперационная подготовка животных включала внутримышечное введение золетила 50 (0,3 мл) и ксилазина 2% (0,55 мл), также до операции внутримышечно вводили 0,4% раствор дексаметазона (0,3 мл) и дицинон (0,5 мл). Мидриаз достигался закапыванием тропи-

камида с фенилэфрином. Перед операцией местно закапывали моксифлоксацин 0,5% и алкаин 0,5%. Подстригали ресницы ножницами, чтобы уменьшить риск послеоперационных инфекционных осложнений. Накрывали оперируемый глаз стерильной тканью с прорезанным посередине отверстием. Предварительно были выделены глазные мышцы. В проекции плоской части цилиарного тела выполнены склеротомии с установкой портов 23 Ga соответственно 2, 10 и 5 ч. На 5 ч устанавливали ирригационную канюлю. Суспензию клеток вводили объемом 0,05 мл в количестве 50 000 клеток при помощи шприца, соединенного с удлинительной трубкой (управляемой ассистентом) и канюлей 41G DORK (управляемой хирургом), предварительно срезанной под углом 45°. Канюлю вводили через верхневисочный порт в субретинальное пространство на расстоянии 1—1,5 мм книзу от диска зрительного нерва. После правильного позиционирования кончика, который визуализировался по побледнению сетчатки, суспензию с клетками вводили субретинально соответственно зоне атрофии до образования пузыря, который хорошо визуализировался хирургом с помощью операционного микроскопа. После обмена BSS на воздух и подсушивания поверхности сетчатки на зону введения суспензии наносили 2—3 капли PRP для герметизации дефекта и предупреждения рефлюкса клеток в витреальную полость. После указанных манипуляций проводили воздушную тампонаду. После хирургического вмешательства всем кроликам субконъюнктивально вводили раствор гентамицина 3 мг/кг и дексаметазона 3 мг/кг. В последующие 7 дней в конъюнктивальную полость закапывали 0,1% раствор дексаметазона 3 раза в день. Кроликов укладывали головой вниз и держали в таком положении в течение 1 ч. За день до оперативного вмешательства и в последующие дни кролики получали Сандиммун неорал (раствор для приема внутрь) 100 мг/мл (из расчета 10 мг/кг массы тела).

Всем кроликам до оперативного вмешательства и на 2, 14, 30-й дни после него проводились спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ) и исследование аутофлюоресценции с помощью прибора Heidelberg Spectralis SD-OCT («Heidelberg Engineering», Германия). Животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии после введения кролика в наркоз (согласно приказу Минвуза СССР №724 от 13.11.1984).

Гистологические исследования энуклеированных глаз животных выполняли через 15 (по 5 кроликов из каждой группы) и 30 (по 5 кроликов из каждой группы) дней после моделирования атрофии РПЭ. Энуклеированные глазные яблоки фиксировали в нейтральном 10% растворе формалина в течение 1 сут. Фиксированные глазные яблоки разрезали на три колодки таким образом, чтобы зона индуцированной атрофии оказывалась в центральной колодке. После стандартной гистологической проводки центральные колодки заливали в парафин. Из парафиновых блоков готовили серийные срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике. Обзорное микроскопическое исследование проводили с использованием микроскопа Leica Axiostar 2 plus, оборудованного цифровой фотокамерой, при увеличении 200—400.

Часть срезов с каждого срока депарафинизировали в ксилоле с последующей регидратацией в серии спиртов понижающейся концентрации. После депарафинизации срезы хранили до процедуры иммуногистохимического окрашивания в PBS (НПП «ПанЭко», Россия). Срезы на стеклах пермеабилизовали 0,1% Triton X-100 («BioRad», США) в PBS в течение 5 мин, промывали 3 раза по 5 мин PBS + 0,1% Tween 20 («AppliChem», Германия), блокировали 5% FBS, 5% сыворотки козы в PBS с 0,1% Tween 20. Инкубировали ночь с первичными антителами Anti-Nuclei Antibody (Millipore, MAB1281) при +4 °C. После инкубирования с первичными антителами срезы промывали три раза по 5 мин PBS + 0,1% Tween 20 и инкубировали 2 ч при комнатной температуре с вторичными антителами, конъюгированными с флюоресцентным красителем Alexa Fluor-555 (goat-antimouse, 1:1000, Invitrogen, A21422). Для окраски эукариотических ядер использовался краситель DAPI, с которым срезы инкубировались в темноте при комнатной температуре в течение 10 мин. После всех процедур срезы промывались в PBS. Иммунофлюоресцентные изображения были получены с помощью инвертированного флюоресцентного микроскопа OLYMPUS IX53.

Результаты

В результате направленной дифференцировки из ИПСК было получено 10 линий, морфологически схожих с нативным РПЭ. Для определения наиболее морфофункционально сходных с нативным РПЭ было осуществлено исследование способности к образованию и накоплению пигмента, экспрессии специфических маркеров РПЭ методом ПЦР и ИЦХ. Изучение физиологических характеристик проводилось путем измерения трансэпителиального сопротивления, секреции VEGF и фагоцитоза **(рис. 1)**.

Из полученных линий одна показала наибольшую схожесть с нативным РПЭ по скорости накопления пигмента **(см. рис. 1, д)**, экспрессии генов-маркеров *Tyr, OTX2, MITF* (меланогенез), *RPE65, CRALBP* (зрительный цикл), *PEDF* (анти-неоваскуляризация), *BEST1* (бикарбонатный транспорт в сетчатке; **см. рис. 1, а**). Результаты ИЦХ показали наличие в клетках белков-маркеров RPE65, MITF, BEST1, ZO-1 (белок плотных контактов; **см. рис. 1, б**). Клетки выбранной линии оказались способны к фагоцитозу флюоресцентно меченных полистиреновых шариков **(см. рис. 1, в)** и преимущественно в базальном направ-

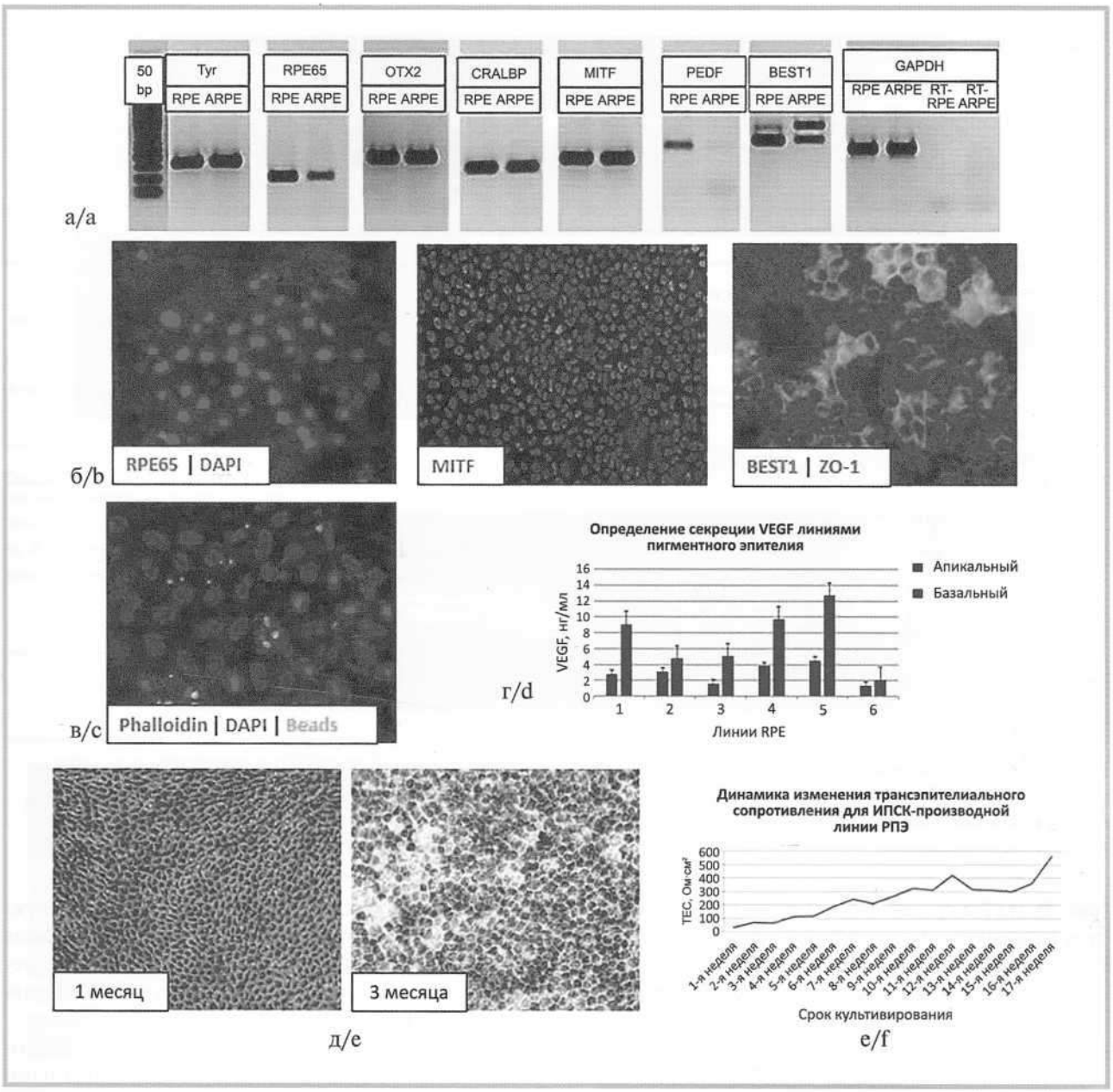


***Рис. 1.* Морфофункциональная характеристика ИПСК-производных линий РПЭ.**

а — ОТ-ПЦР анализ экспрессии основных генов — маркеров РПЭ, референсный ген — *GAPDH*; б — иммунофлюоресцентные фотографии результатов ИЦХ при исследовании экспрессии RPE65, MITF, BEST1; в — иммунофлюоресцентная фотография фагоцитоза ИПСК-РПЭ флюоресцентно меченных полистиреновых шариков; г — секреция VEGF в апикальном и базальном направлениях при культивировании ИПСК-РПЭ на культуральных вставках (трансвеллах); д — фотография ИПСК-РПЭ в проходящем свете при культивировании на покрытой матригелем культуральной чашке через 1 и 3 мес культивирования; е — динамика изменения трансэпителиального сопротивления ИПСК-РПЭ при культивировании на культуральных вставках (трансвеллах).

***Fig. 1.* Morphological and functional characteristics of iPSC-derived RPE lines.**

a — RT-PCR analysis of the expression of the main RPE marker genes, the reference gene is *GAPDH*; b — immunofluorescence photographs of ICC results on the expression of RPE65, MITF, BEST1; c — immunofluorescence photograph of the phagocytosis of fluorescently labeled polystyrene beads by iPSC-RPE; d — VEGF secretion in the apical and basal directions during culturing of iPSC-RPE on culture inserts (transwells); e — photograph of iPSC-RPE in transmitted light during cultivation in a Matrigel-coated culture dish after 1 and 3 months of cultivation; f — dynamics of changes in transepithelial resistance of iPSC-RPE during cultivation on cultural inserts (transwells).

лении секретировали VEGF (васкуляризация). Кроме того, при определении динамики изменения трансэпителиального сопротивления линия показала высокую способность к образованию плотного монослоя на культуральных вставках-трансвеллах **(см. рис. 1, е)**.

Таким образом, было подтверждено, что полученные клеточные линии обладают морфофизиологическими характеристиками РПЭ и в дальнейшем могут быть использованы для трансплантации животным как в виде суспензии, так и на различных искусственных мембранах.

На оперируемых глазах до оперативного вмешательства с целью визуализации зоны предварительно созданной атрофии была проведена СОКТ



***Рис. 2.* Спектральная оптическая когерентная томограмма.**

Визуализируются зона атрофии РПЭ, приводящая к повышенному проникновению лазерного луча в подлежащие ткани, гиперрефлективная зона, соответствующая ИПСК-РПЭ с прилежащей к ней сетчаткой.

***Fig. 2.* Spectral optical coherence tomography image.**

Visualized on the image are the RPE atrophy area, which causes the laser beam to penetrate further into the underlying tissues, and a hyperreflective zone corresponding to IPSC-RPE with adjacent retina.

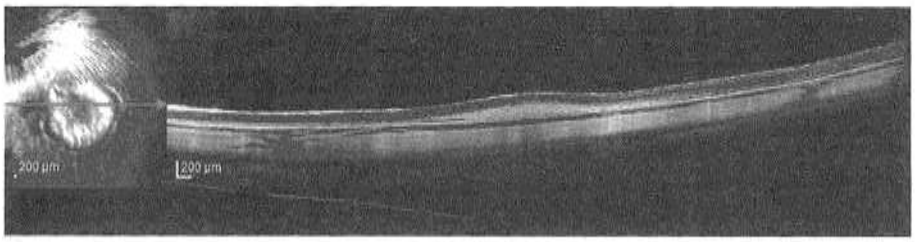


***Рис. 3.* Спектральная оптическая когерентная томограмма, 30-е сутки после хирургического вмешательства.**

Объяснение в тексте.

***Fig. 3.* Spectral optical coherence tomography image. Day 30 after surgery.**

Refer to the text for explanation.

(рис. 2). На 2-е сутки после оперативного вмешательства на снимках визуализировались зона атрофии РПЭ, приводящая к повышенному проникновению лазерного луча в подлежащие ткани, и гиперрефлективная зона, соответствующая ИПСК-РПЭ с прилежащей к ней сетчаткой.

На 14-е и 30-е сутки после оперативного вмешательства определялась гиперрефлективная зона, соответствующая ИПСК-РПЭ, плотно прилегающая к сосудистой оболочке и структурам нейросенсорной сетчатки. При проведении аутофлюоресценции глазного дна определялась зона гиперфлюоресценции, соответствующая локализации ИПСК-РПЭ, вокруг нее — ободок крапчатой гипофлюоресценции, соответствующий атрофии РПЭ **(рис. 3, 4)**.

Спустя 1 мес животных выводили из эксперимента методом воздушной эмболии после введения кролика в наркоз (согласно приказу Минвуза СССР №724 от 13.11.1984).

По результатам гистологического исследования, на 15-й и 30-й дни после оперативного вмешательства в глазах после введения ИПСК-РПЭ перифокально области их введения на мембране Бруха обнаружено формирование устойчивого монослоя однорядных клеток с крупными гиперхромными ядрами, морфологически соответствующими клеткам РПЭ. Структура выявленного слоя эпителиальных клеток была наиболее выражена в области имплантации и постепенно нарушалась по мере удаления от нее по направлению к экватору **(рис. 5, 6)**.

По результатам ИЦХ с использованием флюоресцентно меченных антител, на 15-й и 30-й дни после оперативного вмешательства в глазах после введения ИПСК-РПЭ был обнаружен иммунофенотип, соответствующий интеграции суспензии клеток РПЭ, дифференцированных из ИПСК человека, в сетчатку глаза модельного животного **(рис. 7, 8)**.

На данную методику получен патент [15].

Обсуждение

Несмотря на большое количество доклинических исследований по пересадке ИПСК-РПЭ и ЭСК-РПЭ, не существует оптимального хирургического способа доставки стволовых клеток в субретинальное пространство, обеспечивающего их последующее приживление [5—7, 16, 17].

В качестве ближайшего аналога для модификации мы выбрали предложенную S. Petrus-Reurer и соавторами методику, заключающуюся в субретинальном



***Рис. 4.* Анализ аутофлюоресценции глазного дна, 30-е сутки после хирургического вмешательства.**

Объяснение в тексте.

***Fig. 4.* Analysis of fundus autofluorescence. Day 30 after surgery.**

Refer to the text for explanation.

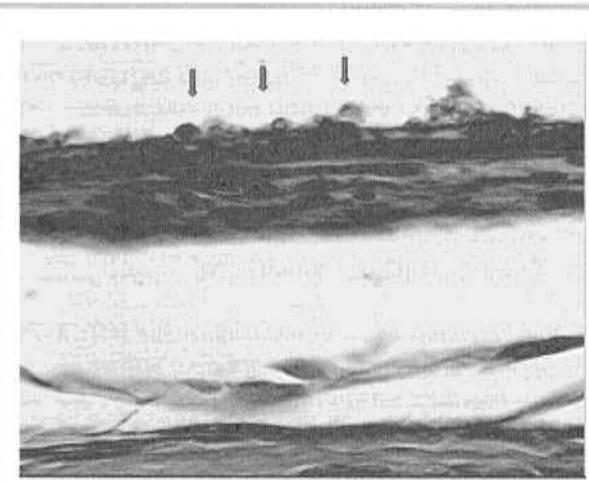


***Рис. 6.* Гистологический микропрепарат глаза кролика на 30-е сутки после введения клеток РПЭ.**

Монослой клеток РПЭ на мембране Бруха (красные стрелки). Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 1000.

***Fig. 6.* Histological microsection of a rabbit eye 30 days after injection of RPE cells.**

Monolayer of RPE cells on the Bruch's membrane (red arrows). Stained with hematoxylin and eosin. Magn. ×1000.

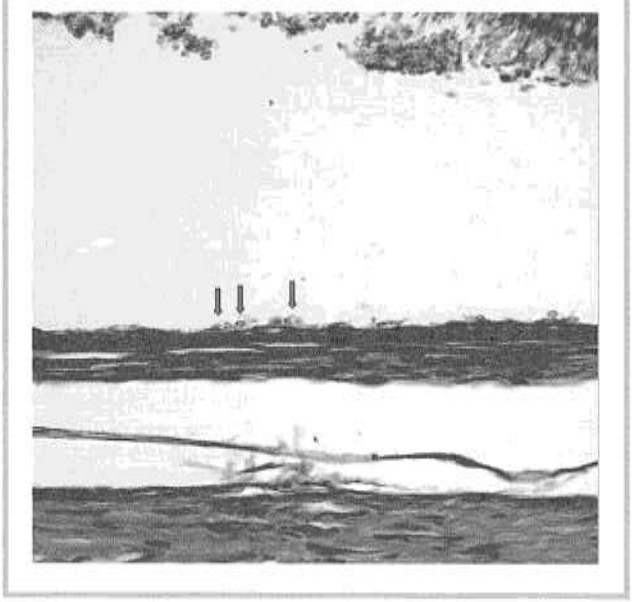


***Рис. 5.* Гистологический микропрепарат глаза кролика на 15-е сутки после введения клеток РПЭ.**

Появление устойчивого монослоя дифференцированных клеток РПЭ на мембране Бруха (красные стрелки). Вверху — остатки наружных сегментов фоторецепторов. Обращают на себя внимание артифициальная отслойка сетчатки и частичная отслойка хориоидеи вследствие примененной методики формалиновой фиксации. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 200.

***Fig. 5.* Histological microsection of a rabbit eye 15 days after injection of RPE cells.**

Emergence of a stable monolayer of differentiated RPE cells on the Bruch's membrane (red arrows). At the top — the remains of the outer segments of photoreceptors. Notice the artifactual retinal detachment and partial choroidal detachment caused by the employed formalin fixation technique. Stained with hematoxylin and eosin. Magn. ×200.



***Рис. 7.* Изображение, полученное при ИЦХ глаза кролика на 15-е сутки.**

Здесь и на **рис. 8**: иммуногистохимическое окрашивание среза глаза кролика. Краситель ядер эукариот — DAPI, синий канал; антитела к ядрам человека, красный канал.

***Fig. 7.* Image obtained by ICC of a rabbit eye on day 15.**

Here and in **Fig. 8**: immunohistochemical staining of a section of rabbit eye. Dye of eukaryotic nuclei — DAPI, blue channel; antibodies to human nuclei, red channel.

введении ЭСК-РПЭ в суспензионной форме. В ходе проведенных дальнейших исследований было обнаружено, что стволовые клетки РПЭ не интегрировались должным образом в связи с рефлюксом во время инъекции и недостаточной адгезией клеток РПЭ [8].

В нашем исследовании трансплантировали в субретинальное пространство кроликов с предварительно созданной атрофией РПЭ ИПСК-РПЭ в виде клеточной суспензии, правильная интеграция кото-

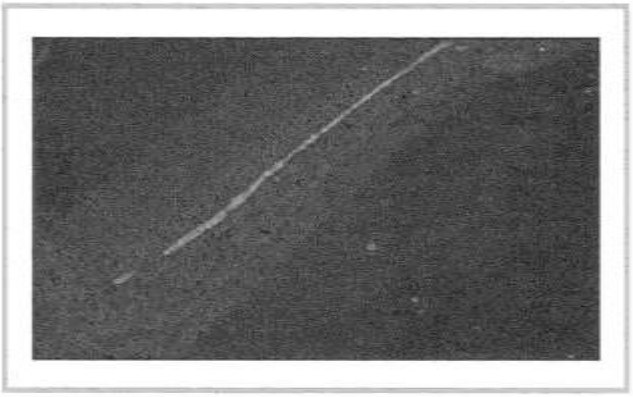


Рис. 8. **Изображение, полученное при ИЦХ глаза кролика на 30-й день.**

Fig. 8. **Image obtained by ICC of a rabbit eye on day 30.**

рых подтверждается методами СОКТ, исследования аутофлюоресценции, гистологическими и иммуногистохимическими данными. При проведении процедуры введения клеточной суспензии ИПСК-РПЭ была использована концентрация в 50 000 клеток/глаз, что позволяет экономно расходовать клеточный материал и достигать необходимого результата. В работе B. Lu и соавт. [18] было показано, что наибольшая выживаемость трансплантируемых клеток РПЭ в виде суспензии достигается именно при такой концентрации клеточного материала. После введения суспензии ИПСК-РПЭ в субретинальное пространство для герметизации ретинотомического дефекта и предупреждения рефлюкса стволовых клеток в витреальную полость на зону введения суспензии наносили 2—3 капли PRP, подготовленной до оперативного вмешательства. Полученная PRP биосовместима и является совершенно безопасной как с точки зрения трансмиссивных инвазий, так и в отношении канцерогенности, при этом она способствует регенерации эпителия при повреждениях различного генеза [19, 20]. Таким образом, использование PRP способствует герметизации дефекта и предупреждает рефлюкс стволовых клеток в витреальную полость, тем самым минимизируя риск развития интра- и послеоперационных осложнений.

При динамическом контроле за животными после оперативного вмешательства с использованием СОКТ можно увидеть, что трансплантируемые ИПСК-РПЭ правильно интегрированы и плотно прилегают к сосудистой оболочке и структурам нейросенсорной сетчатки. При морфологическом исследовании обнаружено появление устойчивого монослоя клеток РПЭ на мембране Бруха. По результатам ИЦХ с использованием флюоресцентно меченных антител был обнаружен иммунофенотип, соответствующий интеграции суспензии клеток РПЭ, дифференцированных из ИПСК человека в сетчатку глаза модельного животного, и подтверждена их жизнеспособность.

Заключение

Нами разработана модификация хирургической техники трансплантации ИПСК-РПЭ. Установлено, что использование PRP способствует герметизации дефекта и предупреждает рефлюкс трансплантируемых клеток в витреальную полость, тем самым минимизируя риск развития интра- и послеоперационных осложнений.

Выполнена трансплантация ИПСК-РПЭ в виде клеточной суспензии в субретинальное пространство кроликов с предварительно созданной атрофией РПЭ. Морфологическое исследование *in vivo* и изучение гистологических срезов показали, что трансплантированные ИПСК-РПЭ правильно интегрированы и адгезированы к сосудистой оболочке в зоне оперативного вмешательства.

По результатам ИЦХ с использованием флюоресцентно меченных антител была подтверждена жизнеспособность интегрированных ИПСК-РПЭ в сетчатку глаза модельного животного.

Дифференцировка и культивирование ИПСК-РПЭ были осуществлены в рамках проекта, поддержанного грантом Российского научного фонда (№19-15-00425).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Н.Н., В.Н., А.М., Л.К., А.Е.
Сбор материала: О.Л., А.К., А.Х., П.И., А.М., М.Л.
Статистическая обработка: А.К., А.Е., М.Л.
Написание текста: А.К., М.Р., О.Л.
Редактирование: О.Л.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006;126(4):663-676. https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024
2. Choi J, Lee S, Mallard W, et al. A comparison of genetically matched cell lines reveals the equivalence of human iPSCs and ESCs. *Nat Biotechnol*. 2015;33(11):1173-1181. https://doi.org/10.1038/nbt.3388
3. Marei HE, Althani A, Lashen S, Cenciarelli C, Hasan A. Genetically unmatched human iPSC and ESC exhibit equivalent gene expression and neuronal differentiation potential. *Sci Rep*. 2017;7(1):17504. https://doi.org/10.1038/s41598-017-17882-1
4. Богомазова А.Н., Васина Е.М., Киселев С.Л., Лагарькова М.А., Лебедева О.С., Некрасов Е.Д., Панова А.В., Филоненко Е.С., Хомякова Е.А., Цховребова Л.В., Честков И.В., Шутова М.В. Генетическое репрограммирование клеток: новая технология для фундаментальных

исследований и практического использования. *Генетика*. 2015;51(4):386-396.
Bogomazova AN, Vasina EM, Kiselev SL, Lagarkova MA, Lebedeva OS, Nekrasov ED, Panova AV, Philonenko ES, Khomyakova EA, Tskhovrebova LV, Chestkov IV, Shutova MV. Genetic cell reprogramming: a new technology for basic research and applied usage. *Russian Journal of Genetics = Genetika*. 2015;51(4):386-396. (In Russ.).
https://www.researchgate.net/publication/276893425_Geneticeskoe_reprogrammirovanie_kletok_novaa_tehnologia_dla_fundamentalnyh_issledovanij_i_prakticeskogo_ispolzovania

5. Харитонов А.Е., Сурдина А.В., Лебедева О.С., Богомазова А.Н., Лагарькова М.А. Возможности использования плюрипотентных стволовых клеток для восстановления поврежденного пигментного эпителия сетчатки глаза. *Acta Naturae*. 2018;10(3):31-41.
Kharitonov AE, Surdina AV, Lebedeva OS, Bogomazova AN, Lagarkova MA. Possibilities of using pluripotent stem cells to restore damaged retinal pigment epithelium. *Acta Naturae*. 2018;10(3):31-41. (In Russ.).
https://cyberleninka.ru/article/n/vozmozhnosti-ispolzovaniya-plyuripotentnyh-stvolovyh-kletok-dlya-vosstanovleniya-povrezhdennogo-pigmentnogo-epiteliya-setchatki

6. Li Y, Tsai YT, Hsu CW, et al. Long-term safety and efficacy of human-induced pluripotent stem cell (iPS) grafts in a preclinical model of retinitis pigmentosa. *Mol Med*. 2012;18(1):1312-1319.
https://doi.org/10.2119/molmed.2012.00242

7. Westenskow PD, Kurihara T, Bravo S, et al. Performing subretinal injections in rodents to deliver retinal pigment epithelium cells in suspension. *J Vis Exp*. 2015;(95):52247.
https://doi.org/10.3791/52247

8. Petrus-Reurer S, Bartuma H, Aronsson M, et al. Integration of Subretinal Suspension Transplants of Human Embryonic Stem Cell-Derived Retinal Pigment Epithelial Cells in a Large-Eyed Model of Geographic Atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(2):1314-1322.
https://doi.org/10.1167/iovs.16-20738

9. Ilmarinen T, Hiidenmaa H, Kööbi P, et al. Ultrathin Polyimide Membrane as Cell Carrier for Subretinal Transplantation of Human Embryonic Stem Cell Derived Retinal Pigment Epithelium. *PLoS One*. 2015;10(11):e0143669.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143669

10. Fernandes RAB, Stefanini FR, Falabella P, et al. Development of a new tissue injector for subretinal transplantation of human embryonic stem cell derived retinal pigmented epithelium. *Int J Retina Vitreous*. 2017;3:41.
https://doi.org/10.1186/s40942-017-0095-6

11. Falkner-Radler CI, Krebs I, Glittenberg C, et al. Human retinal pigment epithelium (RPE) transplantation: outcome after autologous RPE-choroid sheet and RPE cell-suspension in a randomised clinical study. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(3):370-375.
https://doi.org/10.1136/bjo.2009.176305

12. Lynn SA, Ward G, Keeling E, et al. Ex-vivo models of the Retinal Pigment Epithelium (RPE) in long-term culture faithfully recapitulate key structural and physiological features of native RPE. *Tissue Cell*. 2017;49(4):447-460.
https://doi.org/10.1016/j.tice.2017.06.003

13. Surdina A, Lebedeva O, Chernonosova V, Zhukova J, Kharitonov A, Bogomazova B, Kiselev S, Laktionov P, Lagarkova M. Obtaining polarized functional retinal pigment epithelium from IPSCs on substrates mimicking the Bruch's membrane. *The FEBS Journal*. 2017;284(1):377.
https://doi.org/10.1111/febs.14174

14. Патент РФ на изобретение №2727000/17.07.2020 Бюл. №20 Героев В.В., Катаргина Л.А., Героева Н.В., Рябина М.В., Зуева М.В., Щепенко И.В., Илюхин П.А., Киселева Т.Н., Кармокова А.Г., Лосанова О.А., Майбогин А.М. Способ моделирования атрофии ретинального пигментного эпителия. Ссылка активна на 18.09.20.
Patent RF na izobretenie №2727000/17.07.2020 Bjul. №20 Neroev VV, Katargina LA, Neroeva NV, Rjabina MV, Zueva MV, Capenko IV, Iljuhin PA, Kiseljova TN, Karmokova AG, Losanova OA, Majbogin AM. Sposob modelirovanija atrofii retinal'nogo pigmentnogo jepitelija. Accessed 18.09.2020. (In Russ.).
https://findpatent.ru/patent/272/2727000.html

15. Патент РФ на изобретение №2729937/13.08.2020. Бюл. №23. Героева Н.В., Героев В.В., Катаргина Л.А., Рябина М.В., Илюхин П.А., Кармокова А.Г., Лосанова О.А., Майбогин А.М., Харитонов А.Е., Еремеев А.В., Лагарькова М.А. Способ субретинальной трансплантации клеток ретинального пигментного эпителия (РПЭ), дифференцированных из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток человека при атрофии ретинального пигментного эпителия в эксперименте. Ссылка активна на 18.09.20.
Patent RF na izobretenie №2729937/13.08.2020. Bjul. №23. Neroeva NV, Neroev VV, Katargina LA, Rjabina MV, Iljuhin PA, Karmokova AG, Losanova OA, Majbogin AM, Haritonov AE, Eremeev AV, Lagar'kova MA. Sposob subretinal'noj transplantacii kletok retinal'nogo pigmentnogo jepitelija (RPJe), differencirovannyh iz inducirovannyh pljuripotentnyh stvolovyh kletok cheloveka pri atrofii retinal'nogo pigmentnogo jepitelija v jeksperimente. Accessed 18.09.20. (In Russ.).
https://findpatent.ru/patent/272/2729937.html

16. Koster C, Wever KE, et al. A Systematic Review on Transplantation Studies of the Retinal Pigment Epithelium in Animal Models. *Int J Mol Sci*. 2020;21(8):2719.
https://doi.org/10.3390/ijms21082719

17. da Cruz L, Chen FK, Ahmado A, Greenwood J, Coffey P. RPE transplantation and its role in retinal disease. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(6):598-635.
https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.07.001

18. Lu B, Malcuit C, Wang S, et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells*. 2009;27(9):2126-2135.
https://doi.org/10.1002/stem.149

19. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Шпак А.А. и др. Наш опыт применения богатой тромбоцитами плазмы крови в хирургии макулярных разрывов. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;9(1):245-246.
Shkvorchenko DO, Zakharov VD, Shpak AA, et al. Our experience with platelet-rich blood plasma in macular rupture surgery. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2016;9(1):245-246. (In Russ.).

20. Myung H, Jang H, Myung JK, et al. Platelet-rich plasma improves the therapeutic efficacy of mesenchymal stem cells by enhancing their secretion of angiogenic factors in a combined radiation and wound injury model. *Exp Dermatol*. 2020;29(2):158-167.
https://doi.org/10.1111/exd.14042

Поступила 21.09.2020
Received 21.09.2020
Принята к печати 23.12.2020
Accepted 23.12.2020

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 16-23
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803116

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 16-23
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803116

Особенности ретинального кровотока при нарушении углеводного обмена у беременных

© Н.В. ПОМЫТКИНА[1], Е.Л. СОРОКИН[1, 2], Я.Е. ПАШЕНЦЕВ[1]

[1]Хабаровский филиал ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Хабаровск, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» Минздрава России, Хабаровск, Россия

РЕЗЮМЕ

Изучение состояния ретинального кровотока у беременных с нарушениями углеводного обмена способствует раннему выявлению диабетической ретинопатии (ДР), что необходимо для своевременного проведения лечения и сохранения высоких зрительных функций.

Цель исследования. Изучить ретинальный кровоток у беременных с нарушениями углеводного обмена с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии (ОКТ-А) с целью определения критериев манифестации и прогрессирования ДР.

Материал и методы. Обследованы 203 беременных в III триместре: 24 — с сахарным диабетом (СД) 1-го и 2-го типов, 143 — с гестационным диабетом (ГД) и 36 практически здоровых женщин с физиологическим течением беременности, составивших группу контроля. Проводилась ОКТ-А (RTVue XR Avanti, «Optovue», США) с протоколом сканирования HD Angio Retina 6,0 mm. Исследовались относительная плотность сосудов (ОПС), фовеальная плотность сосудов (ФПС) в поверхностном сосудистом сплетении сетчатки, площадь фовеальной аваскулярной зоны (ПФАЗ).

Результаты. ФПС у беременных с СД была статистически значимо меньше, чем у беременных с ГД и группы контроля, в связи с чем можно предположить изменение микрососудистой регуляции сетчатки вследствие хронического нарушения углеводного обмена у пациенток с СД и развитие микроангиопатии. Статистически значимые расширение ПФАЗ и снижение ОПС выявлены у пациенток с ДР относительно данных, полученных в группе беременных с СД и отсутствием ДР, без значимых различий значений ФПС. У 2 пациенток с СД 1-го типа и отсутствием офтальмоскопических признаков ДР при ОКТ-А были выявлены зоны неперфузии в заднем полюсе.

Заключение. ОКТ-А позволяет выявить зоны ретинальной неперфузии в заднем полюсе глаза у беременных с СД при отсутствии офтальмоскопических признаков ДР, а также определить объективные показания для своевременной лазеркоагуляции сетчатки.

Ключевые слова: *оптическая когерентная томография с функцией ангиографии, беременность, диабетическая ретинопатия, гестационный диабет, фовеальная аваскулярная зона, ретинальный кровоток.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Помыткина Н.В. — https://orcid.org/0000-0003-3757-8351
Сорокин Е.Л. — https://orcid.org/0000-0002-2028-1140
Пашенцев Я.Е. — https://orcid.org/0000-0001-5446-0633
Автор, ответственный за переписку: Помыткина Н.В. — e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Помыткина Н.В., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Особенности ретинального кровотока при нарушении углеводного обмена у беременных. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):16–23. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803116

Features of retinal blood flow in pregnant women with carbohydrate metabolism disorders

© N.V. POMYTKINA[1], E.L. SOROKIN[1, 2], YA.E. PASHENTSEV[1]

[1]Khabarovsk branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Khabarovsk, Russia;
[2]Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk, Russia

ABSTRACT

Studying the condition of retinal blood flow in pregnant women with disorders of carbohydrate metabolism contributes to early detection of diabetic retinopathy (DR), which is necessary for timely treatment and preservation of high visual functions.

Purpose. To study retinal blood flow in pregnant women with disorders of carbohydrate metabolism using optical coherence tomography angiography (OCTA) in order to determine the criteria for manifestation and progression of DR.

Material and methods. The study examined 203 pregnant women in the third trimester: 24 — with type 1 and 2 diabetes (T1D and T2D), 143 — with gestational diabetes (GD), and 36 apparently healthy women with physiological pregnancy that comprised the control group. OCTA imaging was performed on RTVue XR Avanti ("Optovue", USA) system using HD Angio Retina 6.0 mm^2 scan protocol. The whole image vessel density (wiVD), foveal vessel density (FVD), and foveal avascular zone (FAZ) area in the superficial capillary plexus were studied.

Results. FVD was significantly lower in pregnant women with diabetes than in pregnant women with GD and in the control group, prompting an assumption that retinal microvascular regulation changes because of chronic disturbances of carbohydrate metabolism in such patients and due to development of microangiopathy. Statistically significant increase in FAZ area and decrease

in wiVD were revealed in patients with DR compared to data from the group of pregnant women with diabetes but without DR, in the absence of differences in FVD. In 2 patients with T1D and no ophthalmoscopic signs of DR, OCTA revealed areas of nonperfusion in the posterior pole of the eye.

Conclusion. OCTA can help identify areas of retinal nonperfusion in the posterior pole of the eye in pregnant women with diabetes and no ophthalmoscopic signs of DR, and determine objective indications for timely retinal laser coagulation.

Keywords: *optical coherence tomography angiography, pregnancy, diabetic retinopathy, gestational diabetes, foveal avascular zone, retinal blood flow.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Pomytkina N.V. — https://orcid.org/0000-0003-3757-8351
Sorokin E.L. — https://orcid.org/0000-0002-2028-1140
Pashentsev Ya.E. — https://orcid.org/0000-0001-5446-0633
Corresponding author: Pomytkina N.V. — e-mail: naukakhvmntk@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Pomytkina NV, Sorokin EL, Pashentsev YaE. Features of retinal blood flow in pregnant women with carbohydrate metabolism disorders. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):16–23. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803116

Оптическая когерентная томография-ангиография (ОКТ-А) является современным методом исследования микрокровотока, позволяющим получить детальное объемное дифференцированное изображение ретинальных капиллярных сплетений и хориокапилляров, а также количественно оценить состояние кровоснабжения сетчатки [1—3]. Преимущества ОКТ-А, в первую очередь неинвазивность и возможность неоднократного проведения исследования, открывают широкие возможности применения метода у беременных [4].

На протяжении беременности в организме женщины происходят значительные адаптивные изменения большинства его систем, в частности эндокринной и сердечно-сосудистой, обеспечивающих вынашивание и рождение ребенка и претерпевающих обратное развитие в течение 1 мес после родов [5—7].

В период с 6-й по 32-ю неделю беременности объем плазмы крови в организме женщины возрастает на 50% [8], что приводит к повышенной нагрузке на венозное звено, аккумулирующее 85% объема крови. Сердечный выброс возрастает на 40% из-за увеличения объема циркулирующей крови, периферической вазодилатации и снижения периферического сопротивления сосудов, связанного с повышением уровней эстрогена, прогестерона, ренина и ангиотензина, а также с активацией оксида азота [8]. Существует мнение о развитии повсеместного повреждения эндотелиальных клеток во время беременности, включая системную и почечную сосудистую сеть [9]. В связи с этим в новых условиях функционирования при наличии фоновой патологии высока вероятность ее декомпенсации.

В настоящее время изучение применения ОКТ-А макулы у беременных в основном касается проблемы сосудистых катастроф — общих и локальных. Так, О.В. Коленко и соавтооры установили, что у пациенток с преэклампсией в III триместре беременности средние показатели сосудистой плотности в поверхностном ретинальном сплетении имели статистически значимые отличия от соответствующих значений здоровых небеременных женщин, а также беременных с физиологическим течением беременности, при отсутствии отличий размеров фовеальной аваскулярной зоны (ФАЗ) [10]. Сходные данные были получены Е.Э. Иойлевой и соавт. [11]. E. Motulsky и соавторы применяли ОКТ-А у беременных для дифференциации ишемического и неишемического типов окклюзии ретинальных вен [12].

Распространенность сахарного диабета (СД) 1-го и 2-го типов среди женщин репродуктивного возраста в Российской Федерации составляет 0,9—2%; в 1% случаев беременная имеет прегестационный диабет, а в 1—5% — возникает гестационный диабет (ГД) или манифестирует истинный СД [2]. С учетом данных о количестве родов можно говорить о большой группе беременных, страдающих данной патологией. Так, по данным Росстата, количество родов в 2018 г. составило 1 604 344, в 2019 г. — 1 648 954 (https://rosinfostat.ru/).

Увеличение риска ухудшения течения диабетической ретинопатии (ДР) во время беременности установлено в исследовании The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Появление или прогрессирование ДР отмечается у 9,7% беременных [13—15]. По данным Н.В. Боровик, во время беременности микрососудистые осложнения выявляют у 62,7% женщин с СД 1-го типа [15].

Метод ОКТ-А широко используется для ранней диагностики и мониторинга ДР [2, 16—18], однако в литературе содержится мало сведений об использовании данного метода при исследовании ретинальных сосудов у беременных с СД или ГД. В то же время изучение состояния ретинального кровотока у беременных с нарушениями углеводного обмена может способствовать раннему выявлению ДР, что необходимо для своевременного проведения лечения и сохранения высоких зрительных функций.

Цель исследования — изучить ретинальный кровоток у беременных с нарушениями углеводного обмена с помощью ОКТ-А для определения критериев манифестации и прогрессирования ДР.

Материал и методы

В исследование были включены 203 беременных: 24 — с СД 1-го и 2-го типов, 143 — с ГД и 36 практически здоровых женщин с физиологическим течением беременности, составивших группу контроля. Все пациентки были в III триместре беременности.

Беременные с ГД и СД были отобраны методом сплошной выборки из числа пациенток, направленных из КГБУЗ «Перинатальный центр» Минздрава Хабаровского края в Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России в период 2016—2018 гг. Все они находились под наблюдением эндокринолога. Группа контроля была представлена беременными, проходившими обследование в отделении диагностики Хабаровского филиала ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. *Критериями исключения* при формировании данной группы являлись длина переднезадней оси глаза (ПЗО) >24,5 мм, наличие осевой миопии и другой патологии зрительного анализатора в связи с возможным ее влиянием на ретинальный кровоток. У всех пациенток, включенных в исследование, патологических изменений сосудов шеи выявлено не было.

Характеристики исследуемых групп представлены в **табл. 1**.

Значимых различий по возрасту между группами СД, ГД и контроля не отмечалось. Значимые различия по среднему уровню глюкозы крови в группах СД и ГД также отсутствовали.

В группе СД 22 пациентки страдали СД 1-го типа, 2 — СД 2-го типа. Продолжительность течения СД составляла от 1 года до 32 лет (в среднем 11,1±8,4 года). Страдали гипертонической болезнью и получали допегит 7 (30%) пациенток. Уровень артериального давления у них был компенсирован на протяжении всей беременности. На протяжении беременности ДР не была выявлена у 10 пациенток, в том числе у 2 с СД 2-го типа. У 14 (58%) беременных была диагностирована пре- или пролиферативная стадия ДР в прегестационном периоде или во время беременности. В связи с этим данным пациенткам было проведено лазерное лечение в объеме полной или неполной панретинальной лазерокоагуляции сетчатки до момента обследования.

В группе ГД было выделено три подгруппы в зависимости от времени манифестации ГД во время беременности. Подгруппу ГД1 составили беременные, у которых ГД был выявлен в I триместре, ГД2 — во II триместре, ГД3 — в III триместре. Характеристика подгрупп представлена в **табл. 2**.

Таблица 1. **Клиническая характеристика исследуемых групп**
Table 1. **Clinical characteristics of study groups**

Показатель	Группа		
	СД	ГД	контроль
Число пациенток (количество глаз)	24 (24)	143 (143)	36 (36)
Средний возраст, годы:			
M±σ	29,1±4,7	31,5±5	30±4,2
min—max	24—39	18—44	23—37
Средний уровень гликемии, ммоль/л, M±σ	6,8±1,5	6,0±1,5	4,4±0,9
Длина ПЗО, мм:			
M±σ	23,92±0,9	23,62±1,0	24,04±0,48
min—max	22,43—24,8	21,66—25,1	23,01—24,5

Таблица 2. **Клиническая характеристика группы пациенток с ГД**
Table 2. **Clinical characteristics of the patient group with gestational diabetes**

Показатель	Подгруппа		
	ГД1	ГД2	ГД3
Число пациенток (количество глаз)	71 (71)	29 (29)	43 (43)
Средний возраст, годы:			
M±σ	31,9±5,1	30,9±4,5	30,9±5,2
min—max	18—44	25—38	25—38
Средний уровень гликемии, ммоль/л, *M*±σ	5,9±1,0	6,2±2,5	6,0±1,1
Длина ПЗО, мм:			
M±σ	23,69±0,98	23,42±1,05	23,58±1,03
min—max	21,66—25,1	21,73—24,8	21,81—24,87

Часть беременных (n=25; 17,5%) группы ГД получали инсулин, причем у данных пациенток ГД был выявлен в I (n=15) или II (n=10) триместре беременности. Все пациентки подгруппы ГД3 соблюдали диету. Уровень артериального давления у пациенток с ГД на протяжении беременности оставался в пределах нормы.

Пациенткам осуществлялась ОКТ-А ретинальных сосудов с помощью прибора RTVue XR Avanti («Optovue», США). Использовался протокол сканирования HD Angio Retina 6,0 mm. Исследовались относительная плотность сосудов (ОПС), фовеальная плотность сосудов (ФПС) в поверхностном сосудистом сплетении сетчатки, площадь ФАЗ (ПФАЗ). ПФАЗ рассчитывалась автоматически за счет программного обеспечения прибора **(рис. 1)**. У каждой пациентки в расчет брался один случайный глаз. Все полученные данные соответствовали критерию адекватного анализа, при сканировании сила сигнала составляла 70 у. е. и более.

Статистические данные представлены в виде $M\pm\sigma$, где M — среднее значение, σ — стандартное отклонение. Поскольку не все выборки подчинялись нормальному распределению, для множественных сравнений групп применялся критерий Краскела—Уоллиса с последующими попарными сравнениями U-критерием Манна—Уитни с учетом поправки Холма—Бонферрони. Статистический анализ осуществлялся в программе IBM SPSS Statistics 20. Критический уровень значимости составлял 0,05.

Результаты

У пациенток с СД в III триместре средние значения ОПС составили 50,47±4,45 (от 39,03 до 56,98)%; ФПС — 27,15±8,08 (от 9,8 до 43,32)%; ПФАЗ — 0,36±0,15 (от 0,22 до 0,79) мм^2.

У пациенток с ГД в III триместре средние значения ОПС составили 52,15±3,34 (от 39,82 до 60,54)%; ФПС — 34,12±5,97 (от 12,54 до 47,56)%; ПФАЗ — 0,28±0,1 (от 0,09 до 0,67) мм^2.

У беременных с физиологическим течением беременности в III триместре средние значения ОПС составили 51,93±3,16 (от 44,08 до 56,68)%; ФПС — 34,52±6,32 (от 26,57 до 49,14)%; ПФАЗ — 0,27±0,1 (от 0,02 до 0,39) мм^2. Данные представлены в **табл. 3**.

Таблица 3. **Средние значения параметров ретинального кровотока в III триместре беременности у пациенток исследуемых групп, $M\pm\sigma$**

Table 3. **Averaged measurements of retinal blood flow indices in third-trimester pregnant women included in the study, $M\pm\sigma$**

Группа	ОПС, %	ФПС, %	ПФАЗ, мм^2
СД	50,47±4,45	27,15±8,08	0,36±0,15
ГД	52,15±3,34	34,12±5,97*	0,28±0,1
Контроль	51,93±3,16	34,52±6,32*	0,27±0,1

Примечание. * — статистически значимые различия с группой СД (p<0,05).

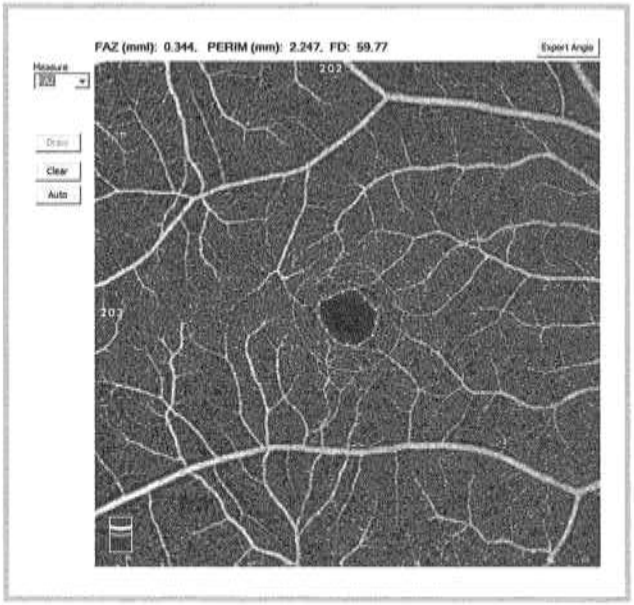


Рис. 1. **Автоматический расчет параметров ПФАЗ по данным ОКТ-А при помощи прибора RTVue XR Avanti («Optovue», США).**

Fig. 1. **Automatic calculation of foveal avascular zone area using OCTA system RTVue XR Avanti («Optovue», USA).**

При сравнительном анализе полученных данных с использованием критерия Краскела—Уоллиса не было выявлено значимых различий показателей ОПС и ПФАЗ между группами беременных с СД, ГД и физиологической беременностью (p>0,05).

Согласно U-критерию Манна—Уитни, не было установлено значимых различий значений ФПС в группах ГД и контроля (p=0,815). В то же время выявлены статистически значимые различия данного показателя в группе СД с группой ГД (p<0,001) и с группой контроля (p=0,001). Таким образом, показатель ФПС у беременных с СД был значимо меньше, чем у беременных с ГД и физиологическим течением беременности.

Для детального анализа состояния ретинального кровотока в группе ГД было проведено исследование ОКТ-А-параметров в зависимости от сроков манифестации ГД в подгруппах ГД1, ГД2 и ГД3.

Средние значения исследуемых параметров в подгруппе ГД1 составляли: ОПС — 52,00±3,48 (от 39,82 до 60,54)%; ФПС — 34,03±5,49 (от 20,89 до 47,56)%; ПФАЗ — 0,28±0,1 (от 0,09 до 0,54) мм^2.

В подгруппе ГД2 средние значения исследуемых параметров составляли: ОПС — 51,87±3,04 (от 46,02 до 56,57)%; ФПС — 35,13±4,96 (от 26,96 до 41,88)%; ПФАЗ — 0,27±0,08 (от 0,14 до 0,43) мм^2.

Средние значения исследуемых параметров в подгруппе ГД3 составляли: ОПС — 52,38±3,11 (от 46,02 до 58,59)%; ФПС — 34,28±6,74 (от 12,54 до 43,16)%; ПФАЗ — 0,29±0,11 (от 0,14 до 0,67) мм^2. Данные представлены в **табл. 4**.

При сравнительном анализе полученных данных с использованием критерия Краскела—Уол-

Таблица 4. **Средние значения параметров ретинального кровотока у беременных с ГД в III триместре, $M\pm\sigma$**

Table 4. **Averaged measurements of retinal blood flow indices in third-trimester pregnant women with gestational diabetes, $M\pm\sigma$**

Подгруппа	ОПС, %	ФПС, %	ПФАЗ, мм²
ГД1	52,00±3,48	34,03±5,49	0,28±0,1
ГД2	51,87±3,04	35,13±4,96	0,27±0,08
ГД3	52,38±3,11	34,28±6,74	0,29±0,11

Таблица 5. **Средние значения параметров ретинального кровотока у беременных с СД в подгруппах с наличием и отсутствием ДР в III триместре, $M\pm\sigma$**

Table 5. **Averaged measurements of retinal blood flow indices in third-trimester pregnant women with diabetes, either with or without DR, $M\pm\sigma$**

Подгруппа (количество глаз)	ОПС, %	ФПС, %	ПФАЗ, мм²
ДР+ (n=14)	48,68±4,89*	29,93±6,93	0,43±0,18*
ДР– (n=10)	52,26±3,22	24,37±8,47	0,30±0,07

Примечание. * — значимые отличия от группы ДР – (p<0,05).

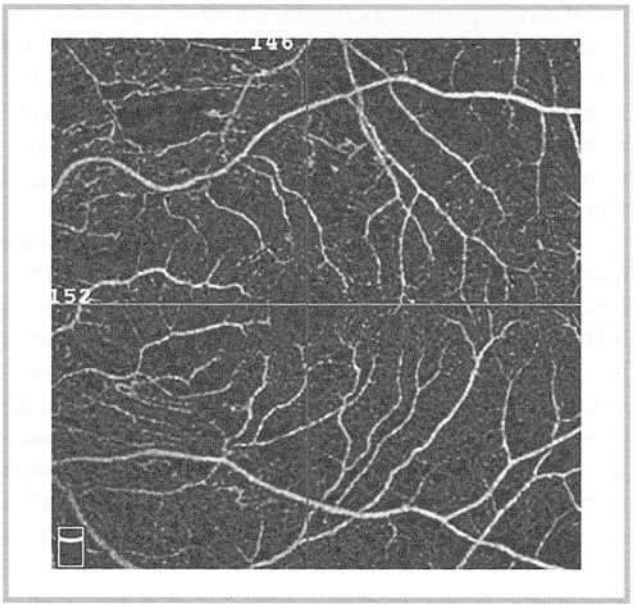


Рис. 2. **ОКТ-ангиограмма сетчатки на уровне поверхностного капиллярного сплетения левого глаза пациентки с СД 1-го типа и препролиферативной ДР в 25 нед беременности.**

Fig. 2. **OCTA image of the retina at the level of superficial capillary plexus of the left eye in a patient with type 1 diabetes and pre-proliferative diabetic retinopathy at 25 weeks of gestation.**

лиса не было выявлено значимых различий значений исследуемых параметров в подгруппах ГД1, ГД2 и ГД3: для ОПС — p=0,911, для ФПС — p=0,523, для ПФАЗ — p=0,977.

В группе беременных с СД также был проведен детальный анализ значений изучаемых параметров. Были выделены две подгруппы: 14 беременных с наличием ДР (ДР+) и 10 — с отсутствием ДР (ДР–).

У беременных с ДР в III триместре средние значения ОПС соответствовали 48,68±4,89 (от 39,03 до 56,98)%, ФПС — 29,93±6,93 (от 18,72 до 43,32)%, ПФАЗ — 0,43±0,18 (от 0,25 до 0,79) мм². У беременных с СД и отсутствием ДР в III триместре средние значения ОПС составляли 52,26±3,22 (от 45,8 до 56,24)%, ФПС — 24,37±8,47 (от 9,8 до 34,42)%, ПФАЗ — 0,30±0,07 (от 0,22 до 0,45) мм². Данные представлены в **табл. 5**.

При проведении сравнительного анализа с использованием U-критерия Манна—Уитни значимых различий значений ФПС в группах беременных с СД с наличием и отсутствием ДР в III триместре выявлено не было (p=0,114). Однако показатели ПФАЗ у пациенток с ДР оказались значимо выше (p=0,039), а ОПС — напротив, значимо ниже (p=0,035) относительно данных, полученных в группе беременных с СД и отсутствием ДР.

У 11 беременных с СД и ДР при проведении ОКТ-А в заднем полюсе глаза визуализировались зоны ретинальной неперфузии в поверхностном сосудистом сплетении, которые у 6 пациенток на протяжении беременности имели тенденцию к расширению. Средние значения общей площади зон неперфузии в поверхностном сосудистом сплетении в III триместре у данных пациенток составили 2,55±0,81 (от 1,38 до 3,52) мм² **(рис. 2)**. У 2 пациенток с СД 1-го типа и отсутствием офтальмоскопических признаков ДР было выявлено наличие зон неперфузии в поверхностном сосудистом сплетении заднего полюса глаза **(рис. 3)**.

Обсуждение

В настоящее время отсутствует определенный стандарт относительно размера изображения, получаемого при ОКТ-А макулы. Многие исследования свидетельствуют, что сканы размером 3×3 мм являются хорошо воспроизводимыми в отношении исследования ФАЗ в здоровых глазах и при наличии ДР [19, 20]. По мнению A. Ishibazawa и соавторов, микроаневризмы лучше диагностируются протоколом 3×3 мм [2]. Сравнивая два протокола исследования, J. Ho и соавторы установили, что протокол 3×3 мм лучше выявляет изменения ФАЗ, а протокол 6×6 мм за счет большей площади исследования лучше обнаруживает зоны неперфузии и микроаневризмы [21]. При этом M. Goudot и соавторы акцентировали внимание на том, что использование скана ОКТ-А 3×3 мм ограничивает зону анализа сосудистой плотности и негативно влияет на результаты исследования ишемических процессов в сетчатке [22].

По мнению ряда авторов, наиболее чувствительным для минимальных изменений характера ретинального кровотока является глубокое ретинальное капиллярное сплетение, поэтому его параметры можно использовать для доклинической диагностики ишемических поражений сетчатки [23]. Однако ряд других исследователей считают, что, поскольку получаемые пара-

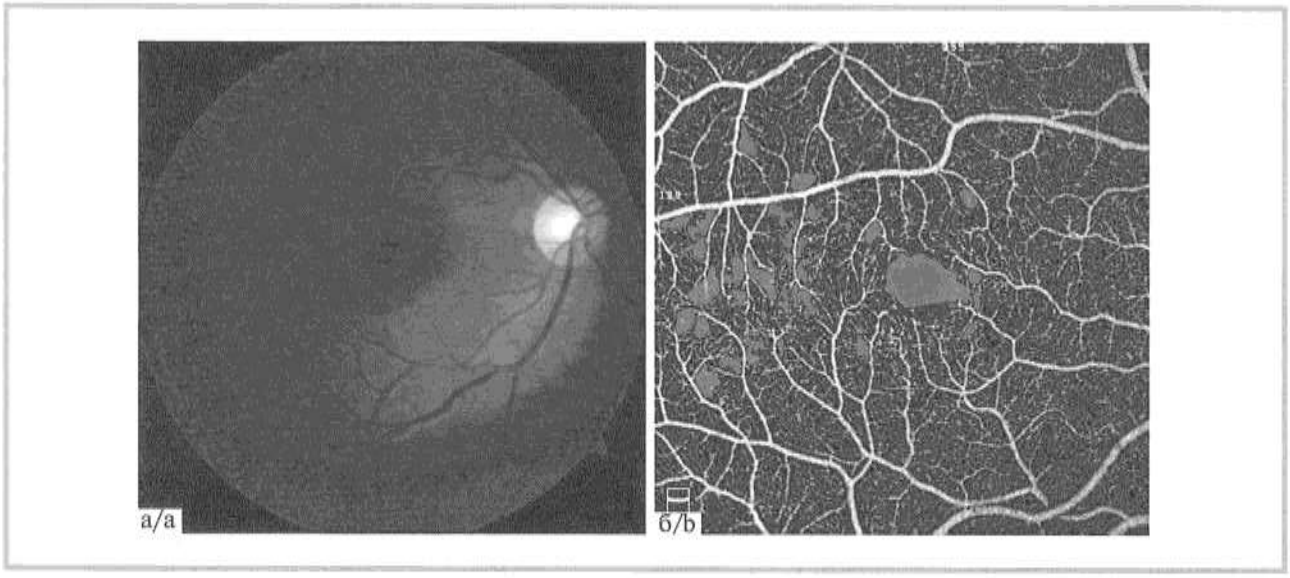


Рис. 3. **Фотография глазного дна (а) и ОКТ-ангиограмма сетчатки (б) на уровне поверхностного капиллярного сплетения правого глаза пациентки с СД 1-го типа в 34 нед беременности.**

а — признаки ДР отсутствуют; б — в заднем полюсе определяются зоны ретинальной неперфузии.

Fig. 3. **Fundus photo (a) and OCTA image of the retina (b) at the level of superficial capillary plexus of the right eye in a patient with type 1 diabetes at 34 weeks of gestation.**

a — no signs of diabetic retinopathy; b — areas of retinal nonperfusion can be seen in the posterior pole of the eye.

метры поверхностного ретинального сплетения являются более точными из-за меньшего количества артефактов, его изучение является более предпочтительным и имеет большую диагностическую ценность [24, 25]. Этого же мнения придерживаются A. Ishibazawa и соавторы, которые доказали, что зоны неперфузии у пациентов с ДР более выражены именно в поверхностном сплетении в сравнении с глубоким, поскольку капилляры в глубоком сплетении испытывают меньшую нагрузку из-за анатомических различий [2].

В связи с этим в нашем исследовании предпочли использовать сканы 6×6 мм и оценивать параметры ретинального кровотока в поверхностном ретинальном сплетении у беременных с нарушениями углеводного обмена, в том числе с целью выявления первых признаков ДР.

Предшествующие исследования ряда авторов выявили увеличение общего макулярного объема и толщины сетчатки у женщин к концу беременности [26], на основании чего K. Chanwimol и соавторы предположили, что ретинальные сосуды во время беременности должны находиться в состоянии вазодилатации из-за увеличения объема циркулирующей крови и гормональных изменений [5]. В то же время P. Soma-Pillay и соавторы установили, что при беременности, напротив, периферические артерии сужаются, а вены расширяются в ответ на повышение объема циркулирующей крови и увеличение концентрации оксида азота [27].

Исследования ретинального кровотока у беременных в основном касаются III триместра и проводятся на фоне пика изменений гормонального фона. K. Chanwimol и соавторы у беременных в III триместре выявили значительное снижение сосудистой плотности в поверхностном сплетении, свидетельствующее о вазоконстрикции, и ее повышение в глубоком ретинальном сплетении, обусловленное вазодилатацией, в сравнении с небеременными пациентками при отсутствии различий в отношении ФАЗ [5].

Достаточно противоречивы данные литературы о фиксируемых с помощью ОКТ-А изменениях показателей ФАЗ и ретинальной перфузии у пациентов с СД как без ДР, так и с ДР, особенно на доклинической ее стадии и при непролиферативной ДР. Так, ряд исследователей указывают на асимметрию и расширение ФАЗ [1, 28], появление зон ретинальной неперфузии, примыкающих к ФАЗ [1], снижение плотности поверхностного ретинального сплетения [19]. Другие авторы, напротив, свидетельствуют об отсутствии изменений в состоянии поверхностного и глубокого ретинального сплетения, формы и границ ФАЗ у пациентов с СД без ДР [22, 28]. S. Agemy и соавторы высказывались о возможности диагностики субклинической ДР по появлению участков ретинальной неперфузии, а также о выявлении прогрессирующего течения ДР по уменьшению плотности ретинальных капилляров [8].

В нашем исследовании применение ОКТ-А у 2 пациенток с СД 1-го типа без офтальмоскопических признаков ДР позволило выявить в заднем полюсе глаза зоны неперфузии сетчатки, которые были расценены нами как субклинические признаки ДР. Полученные данные стали основой для активного динамического наблюдения за этими пациентками.

F. Conti и соавторы отмечали значимое снижение плотности ретинальных сосудов и расширение ФАЗ только в глазах с пролиферативной ДР [29]. В то же время ряд авторов наблюдали достоверное снижение плотности кровотока в поверхностной капиллярной сети и расширение ФАЗ при всех стадиях ДР, а также у пациентов с СД и отсутствием ДР [19, 30]. M. Goudot и соавторы также отмечают уменьшение парафовеальной и перифовеальной плотности сосудов у пациентов с ДР, что, по их мнению, имеет большое значение в определении прогноза течения заболевания [22].

Важно отметить существование проблемы анализа размеров ФАЗ по данным ОКТ-А в связи с высокой индивидуальной вариабельностью этого параметра [19]. Большинство исследователей считают, что площадь ФАЗ подходит преимущественно для оценки динамических изменений, в частности прогрессирования ДР [23, 29].

В нашем исследовании значимых различий в значениях ОПС и ПФАЗ в группах беременных с СД, ГД и физиологической беременностью выявлено не было. Однако значения показателя ФПС в поверхностном ретинальном сплетении были значимо меньше у беременных с СД в сравнении с беременными с ГД и группой контроля. Это позволяет предположить, что у беременных с СД формируются изменения микрососудистой регуляции на уровне сетчатки вследствие длительного хронического нарушения углеводного обмена. Нельзя также исключить развитие субклинической микроангиопатии у беременных с СД без признаков ДР на фоне изменений гормонального статуса, приводящих к фазовому изменению гликемического контроля.

Особенностью ГД является преходящий относительно кратковременный характер нарушений гликемического статуса, в связи с чем, вероятно, не успевают сформироваться и закрепиться патологические микрососудистые реакции. Поэтому показатели ретинального кровотока у беременных с ГД не отличаются от соответствующих показателей здоровых женщин с физиологическим течением беременности, не отмечается также значимых различий данных параметров при разных сроках развития ГД.

У беременных с ДР выявлено расширение ПФАЗ и снижение ОПС в сравнении с беременными с СД без наличия ДР, что характеризует течение ДР и соотносится с данными литературы.

Таким образом, ОКТ-А как прогрессивный неинвазивный метод исследования играет важнейшую роль в выявлении изменений ретинального кровотока у беременных с нарушениями углеводного обмена. Он может способствовать ранней доклинической диагностике манифестации и прогрессирования ДР. Для более объективного выявления предикторов манифестации и прогрессирования ДР в период беременности необходимо углубленно изучить состояние ретинального кровотока в группе беременных с СД, в частности оценить его изменения по триместрам, изучить различия в состоянии поверхностного и глубокого ретинального сосудистого сплетения, оценить влияние проведенной лазерокоагуляции сетчатки на значения изучаемых параметров.

Выводы

1. Выявлено значимое снижение ФПС в поверхностном ретинальном сосудистом сплетении у беременных с СД в сравнении с беременными с ГД и здоровыми женщинами с физиологическим течением беременности при отсутствии значимой разницы показателей ОПС в поверхностном ретинальном сплетении и ПФАЗ.

2. У беременных с разными сроками развития ГД не было выявлено значимых различий ОПС, ФПС в поверхностном ретинальном сплетении и ПФАЗ.

3. У пациенток с ДР выявлено расширение ПФАЗ и снижение ОПС в поверхностном ретинальном сплетении относительно группы беременных с СД и отсутствием ДР; не найдено различий значений ФПС между группами.

4. ОКТ-А способствует выявлению в заднем полюсе глаза зон неперфузии сетчатки у беременных с СД при отсутствии офтальмоскопических признаков ДР, что позволяет определять объективные показания для своевременной лазерокоагуляции сетчатки.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Н.П., Е.С.
Сбор материала: Н.П.
Статистическая обработка: Я.П.
Написание текста: Н.П.
Редактирование: Е.С., Я.П.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. De Carlo TE, Chin AT, Bonini Filho MA, Adhi M, Branchini L, Salz DA, Baumal CR, Crawford C, Reichel E, Witkin AJ, Duker JS, Waheed NK. Detection of microvascular changes in eyes of patients with diabetes but not clinical diabetic retinopathy using optical coherence tomography angiography. *Retina*. 2015;35(11):2364-2370. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000882

2. Ishibazawa A, Nagaoka T, Takahashi A, Omae T, Tani T, Sogawa K, Yokota H, Yoshida A. Optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy: a prospective pilot study. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):35-44. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.021

3. Jia Y, Tan O, Tokayer J, Potsaid B, Wang Y, Liu JJ, Kraus MF, Subhash H, Fujimoto JG, Hornegger J, Huang D. Split-spectrum amplitude-decorrela-

tion angiography with optical coherence tomography. *Opt Express.* 2012;20(4): 4710-4725.
https://doi.org/10.1364/OE.20.004710

4. Koustenis A Jr, Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol.* 2017; 101(1):16-20.
https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309389

5. Chanwimol K, Balasubramanian S, Nassisi M, Gaw SL, Janzen C, Sarraf D, Sadda SR, Tsui I. Retinal vascular changes during pregnancy detected with optical coherence tomography angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019; 60(7):2726-2732.
https://doi.org/10.1167/iovs.19-26956

6. Ouzounian JG, Elkayam U. Physiologic changes during normal pregnancy and delivery. *Cardiol Clin.* 2012;30(3):317-329.
https://doi.org/10.1016/j.ccl.2012.05.004

7. Provis JM, Hendrickson AE. The foveal avascular region of developing human retina. *Arch Ophthalmol.* 2008;126(4):507-511.
https://doi.org/10.1001/archopht.126.4.507

8. Conrad KP. Emerging role of relaxin in the maternal adaptations to normal pregnancy: implications for preeclampsia. *Semin Nephrol.* 2011;31(1):15-32.
https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2010.10.003

9. Gant NF, Worley RJ, Everett RB, MacDonald PC. Control of vascular responsiveness during human pregnancy. *Kidney Int.* 1980;18(2):253-258.
https://doi.org/10.1038/ki.1980.133

10. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Ходжаев С.Н., Чижова Г.В., Филь А.А., Помыткина Н.В., Пашенцев Я.Е. Состояние показателей ангио-ОКТ макулярной зоны у беременных женщин с преэклампсией во взаимосвязи с содержанием фактора эндотелиальной дисфункции, их значение для прогнозирования сосудистой ретинальной патологии в постродовом периоде. *Офтальмохирургия.* 2019;(3):63-71.
Kolenko OV, Sorokin EL, Khodzhaev SN, Chizhova GV, Fil AA, Pomytkina NV, Pashentsev YaE. The state of indicators of the angio-OCT of the macular area in pregnant women with preeclampsia in conjunction with the content of the factor of endothelial dysfunction, their importance for predicting vascular retinal pathology in the postpartum period. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery = Oftal'mokhirurgiya.* 2019;(3):63-71. (In Russ.).
https://doi.org/10.25276/0235-4160-2019-3-63-71

11. Ойлева Е.Э., Сафоненко А.Ю. Тактика лечения нейроретинопатии вследствие тяжелой преэклампсии. *Российская детская офтальмология.* 2017;(4):20-23.
Ioyleva EE, Safonenko AYu. Tactics of neuro-retinopathy treatment as a result of severe preeclampsia. *Rossiyskaya detskaya oftal'mologiya.* 2017;(4):20-23. (In Russ.).
https://eyepress.ru/article.aspx?26168

12. Motulsky E, Zheng F, Liu G, Gregori G, Rosenfeld PJ. Swept-source OCT angiographic imaging of a central retinal vein occlusion during pregnancy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018;49(3):206-208.
https://doi.org/10.3928/23258160-20180221-09

13. Best RM, Chakravarthy U. Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Ophthalmol.* 1997;81(3):249-251.
https://doi.org/10.1136/bjo.81.3.249

14. Egan AM, McVicker L, Heerey A, Carmody L, Harney F, Dunne FP. Diabetic retinopathy in pregnancy: a population-based study of women with pregestational diabetes. *J Diabetes Res.* 2015;2015:310239.
https://doi.org/10.1155/2015/310239

15. Боровик Н.В. *Влияние беременности на микрососудистые осложнения сахарного диабета:* Дис. ... канд. мед. наук. СПб. 2010.
Borovik NV. *Vliyaniye beremennosti na mikrososudistyye oslozhneniya sakharnogo diabeta [The influence of pregnancy on microvascular complications of diabetes mellitus]:* Dis. ... kand. med. nauk. SPb. 2010. (In Russ.).
https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1800404/

16. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45-50.
https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.3616

17. Agemy SA, Scripsema NK, Shah CM, Chui T, Garcia PM, Lee JG, Gentile RC, Hsiao Y-S, Zhou Q, Ko T, Rosen RB. Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients. *Retina.* 2015;35(11):2353-2363.
https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000862

18. Bresnick GH, Condit R, Syrjala S, Palta M, Groo A, Korth K. Abnormalities of the foveal avascular zone in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(9):1286-1293.
https://doi.org/10.1001/archopht.1984.01040031036019

19. Нероев В.В., Охотимская Т.Д., Фадеева В.А. ОКТ-ангиография в диагностике диабетической ретинопатии. *Точка зрения. Восток—Запад.* 2016;(1):111-113.
Neroev VV, Okhotsimskaya TD, Fadeeva VA. OCT angiography in diabetic retinopathy diagnosis. *Tochka zreniya. Vostok—Zapad.* 2016;(1):111-113. (In Russ.).
https://eyepress.ru/article.aspx?20655

20. Carpineto P, Mastropasqua R, Marchini G, Toto L, Di Nicola M, Di Antonio L. Reproducibility and repeatability of foveal avascular zone measurements in healthy subjects by optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(5):671-676.
https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2015-307330

21. Ho J, Dans K, You Q, Nudleman ED, Freeman WR. Comparison of 3 mm × 3 mm versus 6 mm × 6 mm optical coherence tomography angiography scan sizes in the evaluation of non-proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2019;39(2):259-264.
https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001951

22. Goudot MM, Sikorav A, Semoun O, Miere A, Jung C, Courbebaisse B, Srour M, Freiha JG, Souied EH. Parafoveal OCT angiography features in diabetic patients without clinical diabetic retinopathy: a qualitative and quantitative analysis. *J Ophthalmol.* 2017;2017:8676091.
https://doi.org/10.1155/2017/8676091

23. Бурнашева М.А., Мальцев Д.С., Куликов А.Н. Персонализированная оценка площади фовеальной аваскулярной зоны с помощью оптической когерентной томографии-ангиографии. *Современные технологии в офтальмологии.* 2017;(7):19-21.
Burnasheva MA, Maltsev DS, Kulikov AN. Personalized assessment of the area of the foveal avascular zone using optical coherence tomography-angiography. *Sovremennyye tekhnologii v oftal'mologii.* 2017;(7):19-21. (In Russ.).
https://eyepress.ru/article.aspx?25764

24. Durbin MK, An L, Shemonski ND, Soares M, Santos T, Lopes M, Neves C, Cunha-Vaz J. Quantification of retinal microvascular density in optical coherence tomographic angiography images in diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(4):370-376.
https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2017.0080

25. Scarinci F, Nesper PL, Fawzi AA. Deep retinal capillary non-perfusion is associated with photoreceptor disruption in diabetic macular ischemia. *Am J Ophthalmol.* 2016;168:129-138.
https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.05.002

26. Qian P, Maltau JM. Calculated capillary hydrostatic pressure in normal pregnancy and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;157(1):102-106.
https://doi.org/10.1016/s0002-9378(87)80355-1

27. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27(2):89-94.
https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-021

28. Arend O, Wolf S, Jung F, Bertram B, Postgens H, Toonen H, Reim M. Retinal microcirculation in patients with diabetes mellitus: dynamic and morphological analysis of perifoveal capillary network. *Br J Ophthalmol.* 1991; 75(9):514-518.
https://doi.org/10.1136/bjo.75.9.514

29. Conti FF, Qin VL, Rodrigues EB, Sharma S, Rachitskaya AV, Ehlers JP, Singh RP. Choriocapillaris and retinal vascular plexus density of diabetic eyes using split-spectrum amplitude decorrelation spectral-domain optical coherence tomography angiography. *Br J Ophthalmol.* 2019;103(4):452-456.
https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-311903

30. Фабрикантов О.Л., Проничкина М.М., Яблокова Н.В., Овсянникова Н.В. Инновационные возможности неинвазивной прижизненной оценки состояния сосудов микроциркуляторного ложа при диабетической ретинопатии. *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета.* 2018;(4):41-45.
Fabrikantov OL, Pronichkina MM, Yablokova NV, Ovsyannikova NV. Innovative capabilities of non-invasive vital assessment of vascular status of microcirculatory bed in diabetic retinopathy. *Vestnik Volgogradskogo Gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* 2018;(4):41-45. (In Russ.).
https://doi.org/10.19163/1994-9480-2018-4(68)-41-45

Поступила 25.01.2021
Received 25.01.2021
Принята к печати 09.03.2021
Accepted 09.03.2021

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 24-28
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803124

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 24-28
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803124

Альтернативный способ расчета оптической силы интраокулярных линз при короткой переднезадней оси глаза

© Д.Ф. БЕЛОВ[1], В.П. НИКОЛАЕНКО[1, 2]

[1]СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Разработка алгоритма расчета оптической силы интраокулярных линз (ИОЛ) в глазах со зрелой катарактой и длиной переднезадней оси (ПЗО) <22,0 мм с использованием калькуляторов Barrett Universal II и Hill RBF.

Материал и методы. Исследуемую группу составили пациенты (n=41; 41 глаз), которым выполнялась факоэмульсификация (ФЭ). Расчет ИОЛ (по формулам SRK/T и Haigis) производился на основании данных, полученных при кератометрии и аппланационной ультразвуковой биометрии. Для расчета по формулам Barrett Universal II и Hill RBF к измеренной ультразвуковым методом длине ПЗО добавляли 0,2 мм (толщина сетчатки). Спустя 1 мес после ФЭ показатель сфероэквивалента клинической рефракции сравнивался с расчетной (согласно вышеперечисленным формулам) рефракцией, на основании чего делался вывод о точности попадания в рефракцию цели.

Результаты. Наибольшей ошибкой расчета ИОЛ сопровождалось применение формулы Haigis (–0,39±0,79 дптр). Величина отклонения от целевой рефракции при использовании SRK/T (0,04±0,79 дптр), Barrett Universal II (0,02±0,79 дптр) и Hill RBF (–0,05±0,73 дптр) оказалась намного меньшей. Минимальный разброс абсолютной ошибки расчета ИОЛ характерен для уравнения Hill RBF. При попарном сравнении средних значений ошибки расчета формула Haigis существенно отличалась от всех остальных. В парах SRK/T и Barrett Universal II (p=0,855), SRK/T и Hill RBF (p=0,167) значимых различий не отмечалось, однако при сравнении Barrett Universal II (с ее тенденцией к легкой гиперметропической ошибке расчета) и Hill RBF (которой присуш незначительный миопический сдвиг) была найдена значимая разница (p=0,043).

Заключение. Предложенный нами альтернативный метод расчета ИОЛ, использующий современные калькуляторы (Barrett Universal II, Hill RBF), показал более высокую точность по сравнению со встроенными в ультразвуковой биометр формулами (SRK/T, Haigis) и может быть использован в повседневной клинической практике для расчета ИОЛ.

Ключевые слова: *расчет оптической силы интраокулярных линз, ультразвуковая биометрия, зрелая катаракта, формула расчета оптической силы интраокулярных линз, факоэмульсификация, короткий глаз, короткая переднезадняя ось, Barrett Universal II formula, Hill RBF.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Белов Д.Ф. — https://orcid.org/0000-0003-0776-4065
Николаенко В.П. — https://orcid.org/0000-0008-6393-1289
Автор, ответственный за переписку: Белов Д.Ф. — e-mail: belovd1990@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Белов Д.Ф., Николаенко В.П. Альтернативный способ расчета оптической силы интраокулярных линз при короткой переднезадней оси глаза. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):24–28. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803124

Alternative method of intraocular lens power calculation in eyes with short axial length

© D.F. BELOV[1], V.P. NIKOLAENKO[1, 2]

[1]Saint Petersburg Multifield Hospital No. 2, St. Petersburg, Russia;
[2]Saint Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

ABSTRACT

Purpose. To develop an alternative method of intraocular lens (IOL) power calculation in eyes with mature cataract and axial length (AL) of less than 22.0 mm using modern formulas Barrett Universal II and Hill RBF.

Material and methods. The study enrolled 41 patients (41 eyes) who underwent phacoemulsification (PE). Ultrasound biometry (Tomey Biometer AI-100) and keratometry (Topcon-8800) were used for IOL power calculation by SRK/T and Haigis formulas. To calculate IOL power by Barrett Universal II and Hill RBF formulas, 0.2 mm were added to AL measured with ultrasonography (retinal thickness). One month after PE, spherical equivalent of refraction was compared with target refraction (calculated by the formulas listed above), and based on that a conclusion was made on the accuracy of calculations.

Results. Haigis formula was found to be the least accurate (IOL calculation error –0.39±0.79 D). The calculation error in SRK/T (0.04±0.79 D), Barrett Universal II (0.02±0.79 D) and Hill RBF (–0.05±0.73 D) formulas was much lower. However, among them Hill RBF had the lowest spread of the mean absolute IOL calculation error. Pairwise comparison revealed significant difference of mean IOL calculation error by Haigis formula versus the others. There was no significant difference in the following pairs: SRK/T — Barrett Universal II (p=0.855), and SRK/T — Hill RBF (p=0.167), but there was a significant difference (p=0.043) in the Barrett Universal II — Hill RBF pairdue to the tendency for slight hypermetropic calculation error in the former and the inherent slight myopic shift in the latter..

Conclusion. The proposed alternative method of IOL power calculation in eyes with mature cataract and short AL using modern formulas (Barrett Universal II and Hill RBF) shows higher accuracy compared to the formulas embedded in ultrasound biometer (SRK/T and Haigis), and can be recommended for use in everyday practice.

Keywords: *IOL power calculation, mature cataract, IOL calculation formula, phacoemulsification, short eye, short axial length, Barrett Universal II formula, Hill RBF.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Belov D.F. — https://orcid.org/0000-0003-0776-4065
Nikolaenko V.P. — https://orcid.org/0000-0008-6393-1289
Corresponding author: Belov D.F. — e-mail: belovd1990@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Belov DF, Nikolaenko VP. Alternative method of intraocular lens power calculation in eyes with short axial length. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):24–28. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803124

Точный расчет оптической силы интраокулярных линз (ИОЛ) у пациентов с короткой (<22,0 мм) переднезадней осью (ПЗО) сопровождается большими, чем у эмметропов, трудностями [1, 2]. Это обусловлено характерными для переднего отрезка таких глаз биометрическими особенностями — «крутой» роговицей и мелкой передней камерой, а также большей оптической силой, требующейся пациенту ИОЛ, усугубляющей любую, даже незначительную, погрешность ее расчета [3].

Особенно остро данная проблема стоит при наличии у пациента зрелой катаракты, препятствующей выполнению оптической биометрии и заставляющей прибегать к ультразвуковым методам измерения оптико-анатомических параметров глаза, что, по данным Американского общества катарактальных и рефракционных хирургов, происходит примерно в 10% случаев [4].

Вынужденное использование ультразвуковой биометрии ограничивает выбор инструмента для расчета ИОЛ на «коротких» глазах наиболее часто применяемыми формулами Hoffer Q [5] и Haigis [6], лишая хирурга возможности использовать современные калькуляторы Barrett Universal II и Hill RBF [7], доступные только при использовании оптических биометров. Очевидно, что внедрение современных формул расчета ИОЛ (Barrett Universal II и Hill RBF) среди пациентов с длиной ПЗО <22,0 мм и плотными катарактами, препятствующими выполнению оптической биометрии, является весьма актуальным.

Цель работы — разработка алгоритма расчета ИОЛ с использованием калькуляторов Barrett Universal II и Hill RBF в «коротких» (длина ПЗО <22,0 мм) глазах с оптически плотными катарактами.

Материал и методы

Работа выполнена на базе офтальмологического центра СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2».

Исследуемую группу составили пациенты (n=41; 10 мужчин и 31 женщина, средний возраст 73,66±7,34 года; 41 глаз), которым проводилась факоэмульсификация (ФЭ) с имплантацией ИОЛ по поводу катаракты.

Дооперационная подготовка включала в себя стандартное офтальмологическое исследование, кератометрию (авторефрактометр Topcon KR-8800, «Topcon», Япония), аппланационную ультразвуковую биометрию (биометр биопахиметр AL-100, «Tomey», Япония) для определения длины ПЗО и глубины передней камеры (ГПК), калькуляцию оптической силы ИОЛ с использованием встроенных в прибор формул SRK/T и Haigis (являвшейся основным ориентиром при выборе оптической силы ИОЛ). Для получения достоверных результатов расчета искусственного хрусталика по формулам Barrett Universal II и Hill RBF к измеренной ультразвуковым методом длине ПЗО добавляли 0,2 мм (поправка на толщину сетчатки).

Среди исследуемых пациентов у 4 имелась сопутствующая первичная открытоугольная и у 3 — закрытоугольная глаукома. При расчете искусственного хрусталика у данного контингента применялся тот же вышеописанный метод.

Спустя 1 мес после ФЭ показатель сфероэквивалента клинической рефракции (авторефрактометр Topcon-8800) сравнивался с расчетной (согласно перечисленным выше формулам) рефракцией, на основании чего делался вывод о точности попадания в целевую рефракцию.

Критерии включения: наличие катаракты, снижающей качество зрения и жизни пациента, готовность последнего соблюдать протокол исследования, невозможность выполнения оптической биометрии.

Критерии исключения: изменения переднего отрезка (предшествующие рефракционные операции, помутнения роговицы), наличие гипотензивных операций и витреальных вмешательств в анамнезе, имплантация капсульного кольца в ходе ФЭ, интраоперационные (разрыв задней капсулы, выпадение стекловидного тела, потребовавшее витрэктомии),

а также послеоперационные (увеит, сублюксация/люксация ИОЛ) осложнения.

Техника операции: стандартная ФЭ (через разрез 2,2 мм и два парацентеза 1,2 мм) выполнялась одним хирургом на аппарате Infiniti Vision System («Alcon», США). В послеоперационном периоде все пациенты получали топическую терапию левофлоксацином 0,5% и дексаметазоном 0,1% по 1 капле 4 раза в день в течение 2 нед.

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе Jamovi Version 1.2 (The Jamovi Project, 2020). Использовались критерий Шапиро—Уилка, парный *t*-тест (*t*-критерий Стьюдента). Различия при $p<0,05$ расценивались как статистически значимые.

Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения ($M\pm SD$), а также диапазона значений (*min—max*).

Результаты

В **табл. 1** представлены средние значения биометрических параметров и силы ИОЛ у пациентов исследуемой группы.

Анализ полученных данных выявил типичные для коротких глаз биометрические особенности: «крутую» роговицу (45,59±1,42 дптр; $p=0,023$) по сравнению со средним значением в популяции (43,4 дптр среди мужчин и 44,29 дптр среди женщин) [8], короткую ПЗО (21,43±0,53 мм; $p<0,001$) по сравнению с аксиальной длиной у эмметропов (23,82 мм у мужчин и 23,02 мм у женщин) [9]. Параметр ГПК имел ненормальное распределение ($p=0,079$), однако среднее значение (2,76±0,45 мм) все-таки было несколько меньшим, чем у эмметропов (3,01±0,34 мм) [10].

В **табл. 2** представлено сравнение расчетной дооперационной рефракции по четырем формулам (SRK/T, Haigis, Barrett Universal II и Hill RBF) и рефракции, полученной через 1 мес.

Обнаружена значимая ($p<0,001$) разница между расчетной (–0,02±0,89 дптр) и полученной (–0,40±1,12 дптр) рефракцией по формуле Haigis. Различия между рассчитанной по формулам SRK/T, Barrett Universal II, а также Hill RBF и полученной после операции клинической рефракцией были статистически незначимыми.

В **табл. 3** представлены средняя ошибка расчета ИОЛ и ее абсолютное значение (по модулю) по формулам SRK/T, Haigis, Barrett Universal II и Hill RBF.

Наибольшая ошибка расчета ИОЛ соответствовала формуле Haigis (–0,39±0,79 дптр). Данный показатель применительно к формулам SRK/T (0,04±0,79 дптр), Barrett Universal II (0,02±0,79 дптр)

Таблица 1. **Средние значения предоперационных биометрических параметров и силы ИОЛ в исследуемой группе**
Table 1. **Mean preoperative biometrical values and IOL power in study patients**

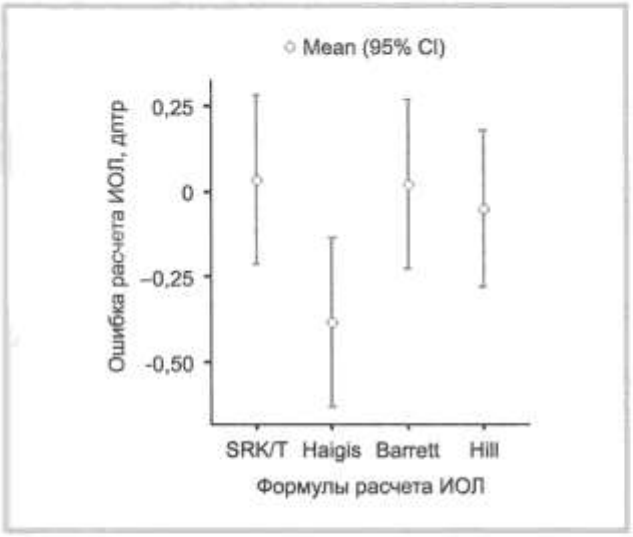
Параметр	Значение		Критерий Шапиро—Уилка, *p*
	M±SD	min—max	
Кератометрия, дптр	45,59±1,42	42,7—48,4	0,023
ПЗО, мм	21,43±0,53	19,8—21,9	<0,001
ПЗО + толщина сетчатки, мм	21,63±0,53	20,0—22,1	<0,001
ГПК, мм	2,76±0,45	2,01—3,54	0,079
Сила ИОЛ, дптр	25,7±2,6	22,5—34,0	<0,001

Таблица 2. **Сравнение средних значений расчетной и полученной рефракции, *M±SD***
Table 2. **Comparison of mean values of target refraction and obtained refraction, *M±SD***

Формула расчета ИОЛ	Расчетная рефракция, дптр	Полученная рефракция, дптр	*p*
SRK/T	–0,44±0,66	–0,40±1,12	0,773
Haigis	–0,02±0,89	–0,40±1,12	<0,001
Barrett Universal II	–0,42±0,99	–0,40±1,12	0,863
Hill RBF	–0,35±0,87	–0,40±1,12	0,664

Таблица 3. **Средняя ошибка расчета ИОЛ и ее абсолютное значение по формулам в исследуемых группах**
Table 3. **Mean and absolute IOL calculation error by formulas in the studied groups**

Формула расчета ИОЛ	Абсолютная ошибка расчета ИОЛ, дптр	Средняя ошибка расчета ИОЛ	Диапазон разброса ошибки расчета ИОЛ
SRK/T	0,61±0,38	0,04±0,79	От –2,4 до +1,91
Haigis	0,67±0,46	–0,39±0,79	От –2,57 до +1,59
Barrett Universal II	0,62±0,39	0,02±0,79	От –1,49 до +1,72
Hill RBF	0,57±0,37	–0,05±0,73	От –1,74 до +1,42



Точности расчета ИОЛ по формулам в исследуемой группе.
The accuracy of IOL power calculation in study patients by formulas.

***Таблица 4.* Попарное сравнение ошибки расчета ИОЛ по формулам**
***Table 4.* Pairwise comparison of IOL calculation error by formulas**

Пары формул		*p*
Barrett Universal II	Haigis	0,001
Barrett Universal II	Hill RBF	0,043
Barrett Universal II	SRK/T	0,855
Haigis	Hill RBF	0,003
Haigis	SRK/T	<0,001
Hill RBF	SRK/T	0,167

***Таблица 5.* Рефракционные результаты ФЭ в исследуемой группе**
***Table 5.* Refractive outcomes of PE in study patients**

Ошибка расчета ИОЛ, дптр	Число пациентов, *n* (%)
±0,25	13 (32)
±0,5	21 (51)
±1,0	29 (71)
>1,0	9 (22)

и Hill RBF (–0,05±0,73 дптр) оказался примерно одинаковым **(см. рисунок).** Однако наименьший разброс значений наблюдался при использовании формулы Hill RBF (абсолютная ошибка расчета 0,57±0,37 дптр).

При попарном сравнении средних значений ошибки расчета **(табл. 4)** формула Haigis существенно отличалась от всех остальных. В парах SRK/T:Barrett Universal II (p=0,855), SRK/T:Hill RBF (p=0,167) значимых различий не отмечалось, однако при сравнении Barrett Universal II и Hill RBF была найдена значимая разница (p=0,043), складывающаяся из умеренной гиперметропической (0,02±0,79 дптр) ошибки, присущей формуле Barrett Universal II, и миопической (–0,05±0,73 дптр) — Hill RBF.

В **табл. 5** представлены рефракционные результаты ФЭ в исследуемой группе.

Обсуждение

В ходе нашего исследования формула Haigis, традиционно выступившая основным инструментом выбора оптической силы ИОЛ, к сожалению, продемонстрировала существенно меньшую точность по сравнению с SRK/T, Barrett Universal II и Hill RBF у пациентов со зрелой катарактой и аксиальной длиной глаза <22,0 мм. Противоречие между нашими данными и данными большинства исследований, указывающими на высокую достоверность получаемых с помощью формулы Haigis результатов [6, 7, 11, 12], объясняется применением для расчета ИОЛ в этих работах оптической, а не ультразвуковой биометрии.

Парадоксально более высокая точность «старых» формул (SRK II по сравнению с SRK/T и Hoffer Q) расчета ИОЛ в коротких глазах с утратившим прозрачность хрусталиком описана и в работе других авторов [13]. Эту особенность можно объяснить тем, что выполняемая контактная ультразвуковая биометрия неизбежно вносит неточности в определение параметра ГПК, от значения которого во многом зависит выбор оптической силы ИОЛ в более современных формулах расчета. Есть данные, что рефракционные результаты, получаемые по формуле Haigis, сильно зависят от ГПК: чем она мельче, тем менее предсказуемым является рефракционный исход хирургического лечения катаракты [14].

Предложенный нами альтернативный метод расчета ИОЛ с помощью современных калькуляторов Barrett Universal II и Hill RBF у пациентов с плотной катарактой показал более высокую точность по сравнению с формулой Haigis. Рефракционный результат, полученный по данным Barrett Universal II и SRK/T, сопоставим, однако первый калькулятор отличал меньший разброс ошибки расчета ИОЛ. Наиболее точный результат был достигнут с помощью формулы Hill RBF.

К сожалению, рефракционные исходы, получаемые с помощью контактной ультразвуковой биометрии, ниже, чем при оптической, из-за недостатков метода (отсутствие фиксации взора, риск чрезмерного надавливания на роговицу). Как следствие, достижение современного стандарта качества ФЭ (попадание в рефракцию цели с точностью ±0,5 дптр в 61% случаев и ±1,0 дптр в 94%) [15] оказывается весьма проблематичным. Одним из способов улучшения результатов хирургического лечения катаракты при невозможности применения оптической биометрии является предложенный нами алгоритм использования более современных формул.

Заключение

Корректный расчет ИОЛ по данным контактной ультразвуковой биометрии, особенно в «коротких» (длина ПЗО <22,0 мм) глазах является сложной задачей. Однако предложенный нами альтернативный метод, использующий в подобной ситуации современные формулы расчета (Barrett Universal II и Hill RBF), продемонстрировал более высокую точность по сравнению со встроенными в ультразвуковой биометр формулами (SRK/T и Haigis) и может быть использован в повседневной клинической практике для расчета оптической силы ИОЛ.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Д.Б., В.Н.
Сбор и обработка материала: Д.Б.
Статистическая обработка: Д.Б.
Написание текста: Д.Б., В.Н.
Редактирование: В.Н.

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

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

1. Батьков Е.Н., Паштаев Н.П., Михайлова В.И. Расчет оптической силы интраокулярной линзы при рефракционной хирургии «экстремальной» гиперметропии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):21-27. Batkov EN, Pashtayev NP, Mikhaylova VI. Calculation of intraocular lens power in surgical treatment of extreme hyperopia. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(1):21-27. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma201913501121
2. Haigis W. Challenges and approaches in modern biometry and IOL calculation. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(1):7-12. https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2011.11.007
3. Hoffer KJ, Savini G. IOL power calculation in short and long eyes. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(4):330-331. https://doi.org/10.22608/APO.2017338
4. Leaming DV. *Highlights of the 2008 ASCRS member practice style survey. Symposium on cataract, IOL and refractive surgery*. American Society of Cataract and Refractive Surgery (ASCRS). San Francisco, CA, USA, April 03—08, 2009.
5. Aristodemou P, Knox Cartwright NE, Sparrow JM, Johnston RL. Formula choice: Hoffer Q, Holladay 1, or SRK/T and refractive outcomes in 8108 eyes after cataract surgery with biometry by partial coherence interferometry. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(1):63-71. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.07.032
6. Wang Q, Jiang W, Lin T, Wu X, Lin H, Chen W. Meta-analysis of accuracy of intraocular lens power calculation formulas in short eyes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(4):356-363. https://doi.org/10.1111/ceo.13058
7. Gökce SE, Zeiter JH, Weikert MP, Koch DD, Hill W, Wang L. Intraocular lens power calculations in short eyes using 7 formulas. *J Cataract Refract Surg*. 2017;43(7):892-897. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2017.07.004
8. Eysteinsson T, Jonasson F, Sasaki H, Arnarsson A, Sverrisson T, Sasaki K, Stefánsson E. Central corneal thickness, radius of the corneal curvature and intraocular pressure in normal subjects using non-contact techniques: Reykjavik Eye Study. *Acta Ophthalmol Scand*. 2002;80(1):11-15. https://doi.org/10.1034/j.1600-0420.2002.800103.x
9. Larsen JS. Axial length of the emmetropic eye and its relation to the head size. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1979;57(1):76-83. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1979.tb06662.x
10. Németh G, Hassan Z, Módis L Jr, Szalai E, Katona K, Berta A. Comparison of anterior chamber depth measurements conducted with Pentacam HR and IOLMaster. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2011;42(2):144-147. https://doi.org/10.3928/15428877-20110210-03
11. MacLaren RE, Natkunarajah M, Riaz Y, Bourne RR, Restori M, Allan BD. Biometry and formula accuracy with intraocular lenses used for cataract surgery in extreme hyperopia. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(6):920-931. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2007.02.043
12. Wang JK, Chang SW. Optical biometry intraocular lens power calculation using different formulas in patients with different axial lengths. *Int J Ophthalmol*. 2013;6(2):150-154. https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2013.02.08
13. Özcura F, Aktaş S, Sağdık HM, Tetikoğlu M. Comparison of the biometric formulas used for applanation A-scan ultrasound biometry. *Int Ophthalmol*. 2016;36(5):707-712. https://doi.org/10.1007/s10792-016-0195-6
14. Shrivastava AK, Behera P, Kacher R, Kumar B. Effect of anterior chamber depth on predictive accuracy of seven intraocular lens formulas in eyes with axial length less than 22 mm. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1579-1586. https://doi.org/10.2147/OPTH.S217932
15. Darcy K, Gunn D, Tavassoli S, Sparrow J, Kane JX. Assessment of the accuracy of new and updated intraocular lens power calculation formulas in 10 930 eyes from the UK National Health Service. *J Cataract Refract Surg*. 2020;46(1):2-7. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2019.08.014

Поступила 03.09.2020
Received 03.09.2020
Принята к печати 11.10.2020
Accepted 11.10.2020

BAUSCH+ Health

Корнерегель

СПОСОБСТВУЕТ ЗАЖИВЛЕНИЮ РОГОВИЦЫ

благодаря максимальной концентрации декспантенола 5%



Дистрофия роговицы

Рецидивирующие эрозии

Поражение роговицы при ношении контактных линз

В качестве вспомогательной терапии для стимуляции заживления роговицы и конъюнктивы при их травмах и ожогах (химических и термических)

Вспомогательное средство при лечении инфекционных поражений роговицы бактериального, вирусного или грибкового происхождения

- Обладает регенерирующим эффектом благодаря декспантенолу в максимальной концентрации 5%[1–4]
- Способствует заживлению без образования рубца на фоне снижения воспаления тканей[2, 5]
- Гелевая основа (карбомер) способствует увлажнению и облегчению неприятных ощущений, пролонгирует контакт действующего вещества с роговицей[2, 6]

...ственное средство. РУ П №015841/01 от 30.09.2009.

...струкция по медицинскому применению лекарственного препарата Корнерегель. [2] Егорова Г. Б., Митичкина Т. С., Шамсудинова А. Р. Корнеопротекция при применении контактных линз. Вестник офтальмологии. 2014. №2. [3] 5% — ...ксимальная концентрация декспантенола среди глазных форм лекарственных средств и медицинских изделий, по данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий и организаций ...ндивидуальных предпринимателей), осуществляющих производство и изготовление медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), январь 2018. [4] Корнерегель ...меняется при первых признаках повреждения глазной поверхности (Бржеский В. В., Егорова Г. Б., Егоров Е. А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение. ГЭОТАР-Медиа. 2016. С. 360, ...). [5] Лоскутов И. А. Клинические аспекты использования препарата Корнерегель. Эффективная фармакотерапия. 2012. №1. [6] Астахов Ю. С. Руководство для врачей: Офтальмология. Фармакотерапия без ошибок. 2016. С. 248.

...ную информацию вы можете получить в ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; http://bauschhealth.ru/.

RUS-OPH-CRN-CRN-12-2021-3321

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

BAUSCH+ Health



Окувайт® Форте – сбалансированный состав полезных для глаз компонентов в одной таблетке

Сбалансированная формула, в основе которой лежат 4 международных крупномасштабных исследования[1]

Микрокапсулирование обеспечивает высвобождение активных веществ в нужном месте и в нужное время[2]

Удобный режим приема – взрослым по 1 таблетке всего 1 раз в день[2]

реклама

ДС №МГ RU.001.П4730 от 13.05.2022; СГР № RU.77.99.88.003.R.000500.02.20 от 20.02.2020.
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

1. AREDS (2001 г., 3640 чел.); AREDS2 (2013 г., 4203 чел.): субстанция, в дальнейшем используемая для производства ОКУВАЙТ®, предоставлена компанией Bausch+Lomb рамках программы R&D. Исследования на продукте Окувайт®: LUNA (2007 г., 136 чел.); CARMA: (2009 г., 433 чел.).
2. Инструкция по применению Окувайт® Форте.
ООО «Бауш Хелс»: Россия, 115162, Москва, ул. Шаболовка, д. 31, стр. 5. Тел.: +7 495 510 2879; bauschhealth.ru
RUS-OPH-OCU-OCU-10-2022-3246

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 29-34
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803129

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 29-34
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803129

Возможности оптической когерентной томографии в оценке сенильной склеральной бляшки

© С.Н. СВЕТОЗАРСКИЙ[1, 2], А.Н. АНДРЕЕВ[2]

[1]ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия;
[2]ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» Федерального медико-биологического агентства России, Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Сенильная склеральная бляшка (ССБ) — дегенеративное заболевание склеры, проявляющееся возникновением пятен серого цвета с четко очерченными границами кпереди от места прикрепления горизонтальных прямых мышц. При минимальной динамике изменений ССБ ослабляет каркасную функцию склеры и обусловливает риск осложненного течения, связанного с развитием склеромаляции. Актуальность изучения ССБ повышается в связи с растущим количеством транссклеральных интравитреальных инъекций.

Цель исследования. Оценка морфологических характеристик ССБ с помощью спектральной оптической томографии (ОКТ).

Материал и методы. Были обследованы 13 пациентов (21 глаз), средний возраст 77,1±6,3 года. На ОКТ-сканах определяли описательные ОКТ-признаки ССБ, длину (параллельно лимбу), ширину и высоту ССБ, а также глубину залегания и толщину вышележашей склеры.

Результаты. Сочетание назальной и темпоральной ССБ отмечено в 14 глазах, в 6 глазах определялась только назальная ССБ. Во всех случаях на ОКТ была представлена характерная картина ССБ в виде интрасклеральной полости с гиперрефлективным содержимым, рефлективность которого ниже рефлективности окружающих тканей, и с четкими границами, представленными волокнами неизмененной склеры. Длина ССБ параллельно лимбу составила 3296±820 мкм, ширина — 2312±436 мкм, высота полости ССБ — 482±89 мкм. Глубина залегания ССБ составила 213±36 мкм, толщина вышележашей склеры — 125±29 мкм.

Заключение. Уточненные сведения о строении ССБ могут иметь ценность при разработке протоколов стандартных хирургических вмешательств, обеспечивающих профилактику послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: *склера, биомеханика, старение, биоимиджинг, интравитреальные инъекции.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Светозарский С.Н. — https://orcid.org/0000-0002-7472-4883
Андреев А.Н. — https://orcid.org/0000-0002-9891-9730
Автор, ответственный за переписку: Светозарский С.Н. — e-mail: svetozarskij@rambler.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Светозарский С.Н., Андреев А.Н. Возможности оптической когерентной томографии в оценке сенильной склеральной бляшки. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(3):29–34. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803129

Capabilities of optical coherence tomography in examination of senile scleral plaques

© S.N. SVETOZARSKIY[1, 2], A.N. ANDREEV[2]

[1]Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia;
[2]Volga District Medical Centre of the Federal Medical-Biological Agency, Nizhny Novgorod, Russia

ABSTRACT

Senile scleral plaque (SSP) is a degenerative disease of the sclera manifested by the appearance of gray spots with clearly defined borders anteriorly from the insertion site of horizontal rectus muscles. Even with minimal changes over time changes over time are minor, SSP weakens the structural function of the sclera and creates a risk of a complicated course associated with scleromalacia. Interest in the study of SSP is increasing due to the growing number of transscleral intravitreal injections.

Purpose. To assess the morphological characteristics of SSP using spectral optical coherence tomography (OCT).

Material and methods. The study examined 13 patients (21 eyes) with average age of 77.1±6.3 years. OCT scanning was performed to determine OCT signs of SSP, the length (parallel to the limb), the width and height of the SSP, as well as the depth and thickness of the overlying sclera.

Results. A combination of nasal and temporal SSP was observed in 14 eyes, and nasal only SSP was detected in 6 eyes. In all cases, OCT presented a characteristic picture of SSP observed as an intrascleral cavity with hyperreflective content with lower reflectivity than the surrounding tissues, and clear borders represented by unchanged scleral fibers. The length of the SSP parallel to the limb was 3296±820 μm, the width — 2312±436 μm, the height of the SSP cavity — 482±89 μm. The depth of SSP site was 213±36 μm, the thickness of the overlying sclera — 125±29 μm.

Conclusion. Updated information about SSP structure can be used in the development of standard surgical algorithms contributing to prevention of postoperative complications.

Keywords: *sclera, biomechanics, aging, bioimaging, intravitreal injections.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Svetozarskiy S.N. — https://orcid.org/0000-0002-7472-4883
Andreev A.N. — https://orcid.org/0000-0002-9891-9730
Corresponding author: Svetozarskiy S.N. — e-mail: svetozarskij@rambler.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Svetozarskiy SN, Andreev AN. Capabilities of optical coherence tomography in examination of senile scleral plaques. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):29–34. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803129

Сенильная склеральная бляшка (ССБ) — дегенеративное заболевание склеры, развивающееся у пожилых людей и характеризующееся появлением на склере, кпереди от места прикрепления горизонтальных прямых мышц, пятна серого цвета с четко очерченными границами. Кальцинированную ССБ впервые описал в 1860 г. A. Pagenstecher [1]. Подобные изменения склеры редко освещаются в учебной и научной литературе, однако в последние годы они приобрели особую актуальность в связи с растущим количеством интравитреальных инъекций, выполняемых трансскларально.

Цель настоящей работы — оценка морфологических характеристик ССБ с помощью спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ).

Материал и методы

В период с августа 2019 г. по ноябрь 2020 г. на базе офтальмологического отделения ФБУЗ «Приволжский окружной медицинский центр» ФМБА России проводился скрининг госпитализированных пациентов на наличие ССБ с помощью визуального осмотра и биомикроскопии. При обнаружении отчетливо контурирующейся, контрастной по отношению к окружающей склере ССБ в дополнение к базовому клиническому обследованию выполнялись ОКТ и фоторегистрация. Морфологию склеры оценивали в протоколе Cross-line на вертикальных и горизонтальных сканах, проходящих через центр ССБ, при помощи томографа RTVue-100 («Optovue», США) с применением модуля для переднего отрезка глаза. На сканах определяли описательные ОКТ-признаки ССБ, длину (параллельно лимбу), ширину и высоту ССБ, а также глубину залегания и толщину вышележащей склеры **(рис. 1)**. Толщину склеры измеряли от края полости ССБ до теноновой капсулы, менее рефлективной по сравнению со склерой. Снимки, не позволяющие оценить указанные параметры, выбраковывались. Фоторегистрация переднего отрезка глаза выполнялась на фундус-камере VISUCAM 500 («Carl Zeiss», Германия). Статистический анализ проводился с помощью пакета прикладных программ SPSS 22.0 (Statistical Package for the Social Science for Windows, IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, version 22.0. IBM Corp., США). Непрерывные переменные представлены как $M \pm SD$, где M — среднее арифметическое, SD — стандартное отклонение, или в виде X_{min}—X_{max}, где X_{min} — наименьшее значение, X_{max} — наибольшее.

Результаты

На скрининге ССБ была выявлена у 13 (3,7%) (21 глаз) из 350 пациентов, у 8 пациентов она отмечалась на обоих глазах, у 5 — на одном. Средний возраст пациентов составил 77,1±6,3 года (от 62 до 87 лет), соотношение мужчин и женщин — 3:10. ССБ во всех

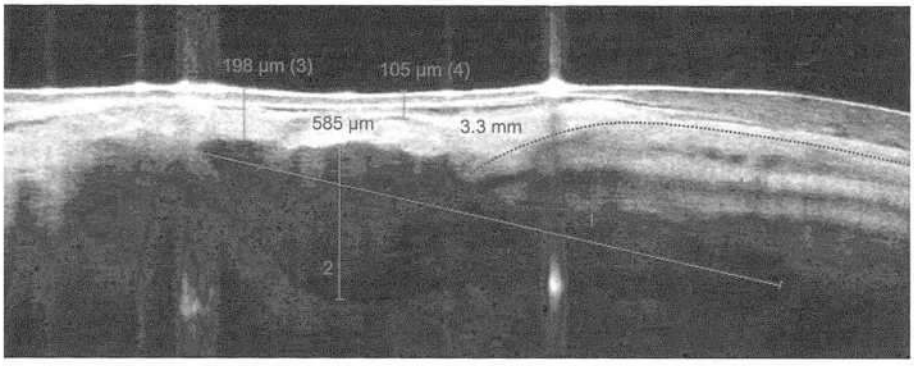


Рис. 1. **Анализ ССБ с помощью ОКТ, снимок в горизонтальном меридиане.**

1 — ширина, 2 — высота, 3 — глубина залегания, 4 — толщина вышележащей склеры. Пунктирная линия повторяет контур сухожилия внутренней прямой мышцы.

Fig. 1. **OCT analysis of SSP, scan along the horizontal meridian.**

1 — width, 2 — height, 3 — depth of SSP site, 4 — thickness of the overlying sclera. The dashed line follows the contour of medial rectus muscle tendon.

случаях располагались в зоне прикрепления горизонтальных прямых мышц **(рис. 2)**. Сочетание назальной и темпоральной ССБ отмечено в 14 глазах, на 6 глазах определялась только назальная ССБ.

Во всех случаях ОКТ демонстрировала характерную картину ССБ в виде интрасклеральной полости с гиперрефлективным содержимым, рефлективность которого ниже рефлективности склеры, и с четкими границами, представленными волокнами неизмененной склеры. Длина ССБ параллельно лимбу составила 3296±820 мкм, ширина — 2312±436 мкм, высота полости ССБ — 482±89 мкм. Глубина залегания ССБ составила 213±36 мкм, толщина вышележащей склеры — 125±29 мкм.

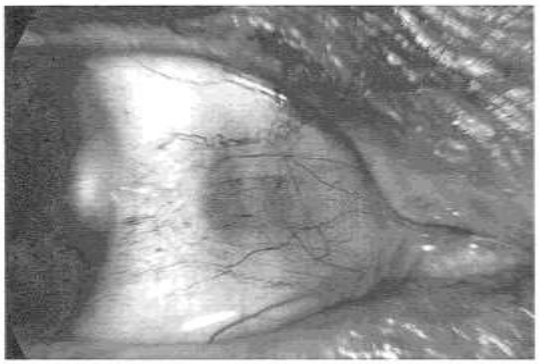


***Рис. 2.* Фотография левого глаза пациентки 79 лет.**

ССБ визуализируется как пятно серого цвета с четкими неровными границами, локализующееся кпереди от места прикрепления горизонтальных прямых мышц. Сопутствующая офтальмологическая патология — неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации.

***Fig. 2.* Photo of the left eye of a 79-year-old patient.**

The SSP can be seen as a grey spot with clear uneven boundaries, placed anteriorly from the insertion site of horizontal rectus muscles. Comorbid ophthalmic pathology — neovascular form of age-related macular degeneration.

Обсуждение

Распространенность ССБ среди лиц старше 50 лет, по данным S. Horowitz и соавторов, составляет 17,5% [2]. Меньшая встречаемость ССБ в настоящем исследовании определяется тем, что в работе учитывались лишь случаи, не вызывающие сомнений, в которых ССБ ярко контрастирует с окружающей склерой. Кроме того, авторы провели тщательный анализ сопутствующих факторов и выявили связь ССБ с пожилым возрастом, женским полом, катарактой, миопией средней и высокой степени, а также с дегенеративным артритом [2].

В основе возрастных изменений склеры, формирующих ССБ, лежат деградация коллагена, уменьшение содержания эластина, отложение кальция и липидов [3]. В качестве возможных механизмов развития заболевания рассматривались механическое растяжение склеры [4], атеросклероз цилиарных артерий и солнечное излучение [5]. M. Scroggs и G. Klintworth рассматривали ССБ как офтальмогелиоз, поскольку изменения располагаются в пределах открытой глазной щели, а на поверхности ССБ у большинства пациентов отмечается актинический эластоз, связанный с инсоляцией [5]. Вероятно, в дегенерации склеры участвуют все перечисленные механизмы.

Толщина склеры человека в зоне между лимбом и экватором составляет 0,59±0,19 мм (от 0,10 до 1,14 мм) по данным как постмортального гистоморфометрического исследования [6], так и прижизненной ОКТ (0,59±0,40 мм) [7]. Соответственно в некоторых из исследуемых случаев высота полости ССБ составляла более $^3/_4$ от общей толщины склеры, что подтверждается данными морфометрии ССБ, полученными M. Beck и соавт. [8]. Несостоятельностью склеры в зоне ССБ объясняются случаи осложненного течения заболевания. W. Manschot описал пациентку 84 лет, у которой выраженный дефицит склеральной ткани в области кальцинированной бляшки привел к проминенции сосудистой оболочки и был определен как сенильная склеромаляция, являющаяся поздней стадией развития ССБ. Склеромаляция в последующем сопровождалась развитием на роговице язвы Мурена, что привело к энуклеации. В препарате дно дефекта состояло из бесклеточных коллагеновых волокон глубоких слоев склеры [4]. J. Hillenkamp и соавторы описали секвестрацию ССБ с развитием непреходящих жалоб на слезотечение и ощущение инородного тела. Иссечение секвестра с пластикой местными тканями привело к купированию жалоб. Секвестрацию ССБ следует отличать от некротизирующего склерита и перфорирующей склеромаляции [9].

Дифференциальная диагностика ССБ проводится с меланомой конъюнктивы и экстрасклеральным ростом увеальной меланомы **(см. таблицу)** [10]. Отложения кальция определяются только в длительно существующих крупных ССБ и обнаруживаются у 6% пациентов при выполнении рентгеновской компьютерной томографии как случайная находка [11, 12]. Заметим, что наличие, по данным рентгеновского исследования, кальцинатов в стенке глазного яблока требует дифференциальной диагностики с хориоидальной остеомой, метастатическим поражением, наличием инородных тел и локальной склерохориоидальной кальцификацией при нарушениях метаболизма кальция [12, 13].

Заключение

ССБ является следствием локальной возрастной дегенерации склеры у лиц старше 60 лет. ОКТ демонстрирует специфическую картину ССБ в виде интрасклеральной полости, достигающей 5,5 мм в длину, 3,0 мм в ширину и $^3/_4$ от общей толщины склеры, с четкими границами и гиперрефлективным содержимым, рефлективность которого ниже рефлективности окружающих тканей. При минимальной ди-

Дифференциальная диагностика ССБ [12]
Differential diagnosis of SSP [12]

Заболевание	Клиническая характеристика
ССБ	Обнаруживается у пожилых пациентов кпереди от места прикрепления горизонтальных прямых мышц в виде овального очага серого цвета размером 2—4 мм с прозрачным содержимым, в короткие сроки не прогрессирует; прогноз благоприятный
Меланома конъюнктивы	Обычно подвижное прогрессирующее видоизменение конъюнктивы с крупными конъюнктивальными питающими сосудами; прогноз крайне неблагоприятный
Экстрасклеральный рост увеальной меланомы	Быстрый рост, наличие интраокулярного объемного образования по данным офтальмоскопии и ультразвукового исследования
Перфорирующая склеромаляция	Прогрессирующее истончение склеры у пациентов с ревматоидным артритом, чаще у женщин; неблагоприятный прогноз в отсутствие лечения
Некротизирующий склерит	Прогрессирующее истончение склеры на значительной площади, сопровождающееся болью и покраснением, не имеющее характерного вида «бляшки», может развиваться после травм и операций; неблагоприятный прогноз в отсутствие лечения

намике изменений ССБ все же обусловливает риск осложненного течения, связанного с развитием склеромаляции. Если учесть, что выполнение интравитреальных инъекций все чаще делегируется врачам-стажерам и медицинским сестрам [14, 15], а ССБ может распространяться в пределах любого квадранта склеры, то даже следование инструкции, предписывающей вводить препарат на 3,5—4 мм кзади от лимба, избегая горизонтального меридиана, не гарантирует безопасности процедуры. Таким образом, уточненные сведения о строении ССБ могут иметь ценность при разработке протоколов стандартных хирургических вмешательств, обеспечивающих профилактику послеоперационных осложнений.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: А.А., С.С.
Сбор и обработка материала: С.С.
Статистическая обработка: С.С.
Написание текста: С.С.
Редактирование: С.С., А.А.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Pagenstecher A. Beitrage zur pathologischen Anatomie des Auges. *Archiv fur Ophthalmologie.* 1860;7:92-118.
2. Horowitz S, Damasceno N, Damasceno E. Prevalence and factors associated with scleral hyaline plaque: clinical study of older adults in southeastern Brazil. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:1187-93. https://doi.org/10.2147/OPTH.S82421
3. Иомдина Е.Н., Петров С.Ю., Антонов А.А., Новиков И.А., Пахомова И.А. Корнеосклеральная оболочка глаза: анализ структурно-биомеханических особенностей в возрастном аспекте. Обзор литературы. *Офтальмология.* 2016;13(1):10-19.
Iomdina EN, Petrov SYu, Antonov AA, Novikov IA, Pahomova IA. The Corneoscleral Shell of the Eye: an Age-Related Analysis of Structural Biomechanical Properties. *Ophthalmology in Russia = Oftal'mologiya.* 2016; 13(1):10-19. (In Russ.).
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-1-10-19
4. Manschot W. Senile scleral plaques and senile scleromalacia. *Brit J Ophthalmol.* 1978;62(6):376-380. https://doi.org/10.1136/bjo.62.6.376
5. Scroggs M, Klintworth G. Senile scleral plaques: A histopathologic study using energy-dispersive X-ray microanalysis. *Hum Pathol.* 1991;22(6):557-562. https://doi.org/10.1016/0046-8177(91)90232-e
6. Vurgese S, Panda-Jonas S, Jonas J. Scleral Thickness in Human Eyes. *PLoS One.* 2012;7(1):e29692. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029692
7. Kaya H, Karasu U, Martin Ç, Taşçi M, Pekel G. Measurements of scleral thickness and corneal optic densitometry in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine* (Baltimore). 2020;99(31):e21467. https://doi.org/10.1097/md.0000000000021467
8. Beck M, Schlatter B, Wolf S, Zinkernagel M. Senile scleral plaques imaged with enhanced depth optical coherence tomography. *Acta Ophthalmol.* 2014; 93(3):188-192. https://doi.org/10.1111/aos.12547
9. Hillenkamp J, Sundmacher R, Sellmer R, Witschel H. Sequestrierender seniler Skleraplaque unter dem Bild einer «nekrotisierenden Skleritis». Operative Versorgung [Sequestrating senile scleral plaque simulating «necrotizing scleritis». Surgical management]. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2000;216(3):177-180. (In Germ). https://doi.org/10.1055/s-2000-10540
10. Murthy SI, Sangwan VS. Bilateral senile scleral plaques mimicking post-inflammatory scleral ectasia. *Indian J Ophthalmol.* 2004;52(1):59-60.
11. Gossner J, Larsen J. Calcified senile scleral plaques. *J Neuroradiol.* 2009; 36(2):119-120. https://doi.org/10.1016/j.neurad.2008.06.001
12. Alorainy I. Senile scleral plaques: CT. *Neuroradiology.* 2000;42(2):145-148. https://doi.org/10.1007/s002340050035
13. Стоюхина А.С. Локальное обызвествление как одна из причин ошибочных диагнозов хориоретинального поражения. *Офтальмологические ведомости.* 2019;12(3):31-39.
Stoyukhina AS. Focal ossification as one of the reasons for erroneous diagnosis of chorioretinal lesions. *Ophthalmology Journal = Oftal'mologicheskiye vedomosti.* 2019;3(12):31-39. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/OV15931
14. Raman V, Triggol A, Cudrnak T, Konstantinos P. Safety of nurse-led intravitreal injection of dexamethasone (Ozurdex) implant service. Audit of first 1000 cases. *Eye* (Lond). 2020. Epub ahead of print. https://doi.org/10.1038/s41433-020-1114-7
15. Mohamed R, Ramcharan D, Srikaran S, Mensch E. A model of clinical practice: a randomised clinical study evaluating patient satisfaction of nurse-led vs consultant-led intravitreal injection. *Eye* (Lond). 2018;32(6):1148-1149. https://doi.org/10.1038/s41433-017-0008-9

Поступила 04.12.2020
Received 04.12.2020
Принята к печати 01.02.2021
Accepted 01.02.2021

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 35-40
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803135

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 35-40
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803135

К вопросу о тактике хирургического лечения кератоконуса при существенных изменениях толщины роговицы

© В.М. ШЕЛУДЧЕНКО, Г.А. ОСИПЯН, Х. ХРАЙСТИН, Р.А. ДЖАЛИЛИ

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Обоснование возможности применения операции бандажной лечебно-оптической кератопластики (БЛОК) при кератоконусе (КК) и существенных изменениях толщины роговицы.

Материал и методы. Хирургическое лечение проведено 15 пациентам (15 глаз) в возрасте от 22 лет до 51 года (средний возраст 32,61±7,94 года) с КК IV стадии. Исходная толщина роговицы в самой тонкой зоне составила 356,23±23,82 мкм. Всем пациентам была проведена операция БЛОК с использованием интраламеллярного трансплантата толщиной от 300 до 350 мкм.

Результаты. У всех пациентов после операции БЛОК отмечалось повышение некорригированной и корригированной остроты зрения, значения которой в течение всего периода наблюдения (3 года) статистически значимо не менялись и составили 0,47±0,12 и 0,53±0,13 соответственно. Кератометрические показатели к этому же сроку наблюдения также оставались стабильными и составили: K_{max} — 53,01±2,30 дптр; K_{min} — 41,63±2,24 дптр; K_m — 47,32±1,91 дптр.

Заключение. Операция БЛОК позволяет получить длительные (3 года) оптический и укрепляющий эффекты при КК IV стадии в случаях, когда применение других известных методик (кросслинкинг роговичного коллагена, роговичные сегменты) противопоказано из-за риска осложнений вследствие существенного уменьшения толщины роговицы (<400 мкм).

Ключевые слова: *кератоконус, интраламеллярная кератопластика, бандажная лечебно-оптическая кератопластика, фемтосекундный лазер.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Шелудченко В.М. — https://orcid.org/0000-0001-5958-3018
Осипян Г.А. — https://orcid.org/0000-0002-1056-4331
Хрaйстин Х. — https://orcid.org/0000-0001-6837-8008
Джалили Р.А. — https://orcid.org/0000-0002-4126-7276
Автор, ответственный за переписку: Джалили Р.А. — e-mail: rubgam@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Шелудченко В.М., Осипян Г.А., Хрaйстин Х., Джалили Р.А. К вопросу о тактике хирургического лечения кератоконуса при существенных изменениях толщины роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):35–40.
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803135

On the tactics for surgical treatment of keratoconus in significantly altered corneal thickness

© V.M. SHELUDCHENKO, G.A. OSIPYAN, KH. KHRAYSTIN, R.A. DZHALILI

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose. To evaluate the clinical and functional outcomes of bandage therapeutic-optical keratoplasty (BTOK) surgery in patients with keratoconus (KC) and significant changes in corneal thickness.

Material and methods. Surgical treatment was performed in 15 patients (15 eyes) with stage IV KC aged from 22 to 51 years (mean age — 32.61±7.94 years). The follow-up period lasted 3 years. All patients underwent BTOK surgery using an interlamellar graft with a thickness of 320 to 350 μm.

Results. Uncorrected and best corrected visual acuity increased in all patients after BTOK surgery and did not change statistically significantly during the entire follow-up period (3 years), amounting to 0.47±0.12 and 0.53±0.13, respectively. Keratometric parameters also remained stable by that observation time point and amounted to: K_{max} — 53.01±2.30 D; K_{min} — 41.63±2.24 D; K_m — 47.32±1.91 D.

Conclusion. The BTOK surgery helps achieve long-term (3 years) visual, optical and strengthening outcomes in stage IV KC patients when the use of other known techniques (corneal collagen crosslinking, corneal segments) is technically impossible because of the risk of complications due to significantly thinned cornea (less than 400 μm).

Keywords: *keratoconus, intralamellar keratoplasty, bandage intralamellar-optical keratoplasty, femtosecond laser.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Sheludchenko V.M. — https://orcid.org/0000-0001-5958-3018
Osipyan G.A. — https://orcid.org/0000-0002-1056-4331
Khraystin Kh. — https://orcid.org/0000-0001-6837-8008
Dzhalili R.A. — https://orcid.org/0000-0002-4126-7276
Corresponding author: Dzhalili R.A. — e-mail: rubgam@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Sheludchenko VM, Osipyan GA, Khraystin Kh, Dzhalili RA. On the tactics for surgical treatment of keratoconus in significantly altered corneal thickness. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):35–40. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803135

Арсенал современных методов лечения начальных и развитых стадий кератоконуса (КК) представлен несколькими технологиями. Одни из них преследуют цель радикальной субтотальной замены роговицы, другие — позволяют моделировать роговицу в меньшем объеме. К общепринятым и эффективным методам ремоделирования роговицы механическим путем принадлежит имплантация роговичных сегментов (РС), а к биофотохимическим — ультрафиолетовый кросслинкинг роговичного коллагена (КЛР) [1, 2]. В то же время существуют противопоказания для выполнения КЛР и имплантации РС [3]. Одним из противопоказаний является уменьшение толщины роговицы. При выраженных ее деформациях и толщине <400 мкм применение указанных малоинвазивных вмешательств может быть малоэффективным и осложненным. В этих случаях обычно прибегают к таким радикальным методам хирургического вмешательства, как сквозная и глубокая послойная кератопластика.

Развитие микроинвазивных и регулируемых фемтолазерных технологий, позволяющих значительно уменьшить объем операционной травмы, привело к росту перспективных направлений в лечении кератэктазий различного генеза, в частности при КК [4]. В ФГБНУ «НИИ глазных болезней» и клинике «Центр восстановления зрения» уже более 6 лет используют собственный оригинальный метод интрастромальной кератопластики для лечения различных стадий кератэктазий, терминологически обозначенный как «бандажная лечебно-оптическая кератопластика» (БЛОК). Операция предполагает использование фемтосекундного лазера и заключается в несквозном расслаивании роговицы и введении в созданный «карман» кастомизированного донорского трансплантата, который укрепляет эктазированную роговицу и улучшает ее оптические свойства [5, 6].

В настоящей работе представлены результаты операции БЛОК у пациентов с КК IV стадии (по классификации Амслера), у которых чаще всего есть ограничения для проведения КЛР и имплантации РС по причине малой толщины роговицы (<400 мкм).

Цель исследования — обоснование возможности применения операции БЛОК при КК и существенных изменениях толщины роговицы.

Материал и методы

Хирургическое лечение проведено 15 пациентам (15 глаз) в возрасте от 22 лет до 51 года (средний возраст 32,61±7,94 года) с КК IV стадии. Срок наблюдения составил 3 года. У всех пациентов до операции при биомикроскопии имели место невыраженные стромальные помутнения и негрубые рубцовые изменения передних слоев роговицы в парацентральной зоне **(рис. 1)**. Отмечались также резкое истончение стромы в центральной и парацентральной зонах, неравномерная и глубокая передняя камера.

Критериями включения в группу исследования были прогрессирующий характер заболевания со значительным уменьшением толщины роговицы, отсутствие грубых рубцовых изменений в параоптической зоне.

С помощью видеокератотопографа GALILEI-G6 («Zimmer», Швейцария) определяли значения кератометрии в центральной 3-миллиметровой зоне роговицы: максимальное (K_{max}), минимальное (K_{min}) и среднее (K_m). Толщину роговицы и трансплантата определяли с помощью пахиметрической карты видеокератотопографа и оптической корегентной томографии (ОКТ) переднего отрезка глаза («Optovue», США). При визометрии определяли некорригированную и корригированную с помощью очковой коррекции остроту зрения (НКОЗ и КОЗ соответственно). Переднезаднюю ось (ПЗО) глаза определяли с помощью «IOL Master 700» («Carl Zeiss», Германия).

Всем пациентам была проведена операция БЛОК с использованием идентичной техники. Параметры кастомизированного аллотрансплантата подбирали с помощью специально разработанной нами таблицы на основании формулы:

$$A=235{,}3+9{,}5\times B+11\times C+8{,}2\times D+10{,}1\times E,$$

где A — толщина трансплантата (мкм); B — средняя преломляющая сила роговицы (оценивается равной 1, если <50 дптр; равной 2, если 50—55 дптр;



Рис. 1. **Биомикроскопическая картина глаза до операции БЛОК.**
КК IV стадии, стрелкой указан рубец в параоптической зоне.

Fig. 1. **Biomicroscopic view of the eye before BTOK surgery.**
Stage IV KC, the arrow points at a scar in the paraoptic zone.

равной 3, если >55 дптр); C — минимальная рефракция роговицы (оценивается равной 1, если <40 дптр; равной 2, если 40—44 дптр; равной 3, если >44 дптр); D — минимальная толщина роговицы (оценивается равной 1, если <450 мкм; равной 2, если 450 мкм и более); E — размер переднезадней оси глаза (E=1 при ПЗО <23 мм; E=2 при ПЗО 23—24 мм; E=3 при ПЗО 24—25 мм; E=4 при ПЗО 25—26 мм; E=5 при ПЗО >26 мм).

С помощью фемтосекундного лазера (VICTUS Femtosecond Laser, «Technolas Perfect Vision», Германия) из консервированной в среде Борзенка—Мороз донорской роговицы изготавливали послойный трансплантат, представляющий собой кольцо и включающий стромальные слои и боуменову мембрану.

Исходя из минимальной толщины роговицы реципиента, в зоне трансплантации определяли максимально возможную глубину формирования интраламеллярного кармана, оставляя 3-миллиметровую зону напротив зрачка интактной. Затем с помощью фемтосекундного лазера по заданному алгоритму в роговице реципиента на максимальной глубине (80% от минимальной толщины роговицы) формировали кольцевидный интраламеллярный карман. Далее из кольцевидного трансплантата формировали сегмент кольца, параметры которого подбирали на основании видеокератотопографических показателей пациента. Следующим этапом через надрез роговицы на 12 ч имплантировали аллотрансплантат шириной 2,75 мм и толщиной от 300 до 350 мкм (рассчитывается по приведенной выше формуле) в интрастромальный карман и укладывали его в проекции эктазии.

Параметры фемтосекундного лазерного излучения: энергия излучения для горизонтального реза — 0,9 мкДж, диаметр реза — 8,6 мм; для вертикальных резов: энергия излучения — 1,3 мкДж, наружный диаметр — 8,5 мм, внутренний — 3,0 мм.

В послеоперационном периоде всем пациентам назначали инстилляции в виде комбинированных (антибактериальный препарат и глюкокортикоид) и нестероидных противовоспалительных препаратов. Все операции выполняли в амбулаторных условиях.

Статистический анализ. В работе использовали методы параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировку, систематизацию исходной информации и визуализацию полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel-2016. Статистический анализ проводили с использованием программы IBM SPSS Statistics v.22 (разработчик — «IBM Corporation»). Количественные показатели оценивали на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовали критерий Шапиро—Уилка, а также показатели асимметрии и эксцесса. Полученные данные объединяли в вариационные ряды, в которых проводили расчет средних арифметических величин (*M*) и стандартных отклонений (*SD*), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных рассчитывали *t*-критерий Стьюдента. Полученные значения *t*-критерия Стьюдента оценивали путем сравнения с критическими значениями. Для выявления различий между выборочными средними для трех совокупностей или более использовали метод дисперсионного анализа (Analysis of Variance, ANOVA). Различия показателей считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

При видеокератотопографии отмечали выраженное локальное укручение роговицы. При этом максимальная величина преломления сильного меридиана (K_{max}) составляла в среднем 62,62±1,95 дптр, минимальная (K_{min}) — 41,67±2,61 дптр. Показатели толщины роговицы в самой тонкой зоне составили в среднем 356,23±23,82 мкм.

В 1-е сутки после операции пациенты предъявляли жалобы на чувство инородного тела, светобоязнь, незначительный туман.

При биомикроскопическом исследовании отмечали умеренно выраженную смешанную инъекцию с участками подконъюнктивального кровоизлияния, соответствующих зоне наложения вакуумного кольца для фиксации глазного яблока.

Через 1 нед после операции имело место статистически значимое изменение всех исследуемых показателей. НКОЗ повысилась с 0,04±0,03 до 0,46±0,11; КОЗ — с 0,04±0,03 до 0,52±0,13. Кератометрические показатели снизились: K_{max} — с 62,62±1,95 до 51,97±2,24 дптр; K_{min} — с 47,67±2,61 до 41,56±2,50 дптр; K_m — с 55,15±1,84 до 46,77±1,66 дптр. Минимальная толщина роговицы увеличилась с 356,27±23,82 до 380,47±23,77 мкм. Толщина трансплантата увеличилась с 335,33±13,02 до 350,33±12,26 мкм в результате незначительного послеоперационного отека. Динамика указанных показателей представлена в **таблице** и на **рис. 2**.

В течение 1 мес после операции, спустя 0,5, 1, 2 и 3 года НКОЗ статистически значимо не изменилась. Среднее увеличение НКОЗ через 1 нед после операции БЛОК составило 0,42±0,09, через 1 год после операции — 0,43±0,09. КОЗ через 1 мес, 0,5, 1, 2 и 3 года после операции БЛОК достоверно не изменялась, при этом среднее улучшение произошло на 0,48±0,10 по сравнению с дооперационными данными. Что касается кератометрических показателей, то K_{min} статистически значимо не изменялась в течение 1 мес, 0,5, 1 года, 2 и 3 лет после проведения БЛОК. K_{max} и K_m достоверно стабилизировались через 0,5 года после операции и в те-

Динамика различных показателей после операции БЛОК
Time course of changes in various parameters after BTOK

Показатель	Среднее значение, $M \pm SD$ (n=15)							Парный критерий Стьюдента	ANOVA		
	до операции	после операции									
		1 нед	1 мес	6 мес	1 год	2 года	3 года				
	1	2	3	4	5	6	7	p_{12}	p_{23457}	p_{34567}	p_{567}
НКОЗ	0,04±0,03	0,46±0,11	0,43±0,11	0,46±0,11	0,47±0,11	0,47±0,12	0,47±0,12	0,000	0,189		
КОЗ	0,04±0,03	0,52±0,13	0,50±0,13	0,50±0,13	0,52±0,12	0,52±0,12	0,53±0,13	0,000	0,125		
Минимальная толщина роговицы, мкм	356,27±23,82	380,47±23,77	371,73±20,64	369,80±20,80	365,93±21,92	362,87±23,67	362,60±21,61	0,000	0,000	0,004	0,067
K_{max}, дптр	62,62±1,95	51,97±2,24	53,90±2,69	53,17±2,67	53,17±2,59	53,04±2,28	53,01±2,30	0,000	0,019	0,221	
K_{min}, дптр	47,67±2,61	41,56±2,50	41,26±2,48	41,01±2,48	40,99±2,72	41,52±2,28	41,63±2,24	0,000	0,136		
K_m, дптр	55,15±1,84	46,77±1,66	47,58±1,98	47,09±1,94	47,08±1,97	47,28±1,83	47,32±1,91	0,000	0,095		
Толщина трансплантата, мкм	335,33±13,02	350,33±12,26	282,93±10,26	233,87±6,50	235,40±11,37	232,53±11,61	232,20±10,58	0,000	0,000	0,385	
Толщина роговицы над трансплантатом, мкм		276,20±20,90	244,20±25,98	235,73±25,78	234,80±23,92	233,07±21,00	242,87±19,18		0,000	0,069	

Рис. 2. **Изменения НКОЗ (а), КОЗ (б) и средней рефракции роговицы (в) в разные сроки после операции.**

Fig. 2. **Changes in UCVA (a), BCVA (b) and mean corneal refraction (c) at different times after surgery.**

чение всего последующего периода (1, 2 и 3 года) не менялись.

Минимальная толщина роговицы стабилизировалась через 1 год после операции и статистически значимо не менялась в последующие сроки наблюдения. Толщина трансплантата статистически значимо снижалась в первые 0,5 года после операции, в дальнейшем показатель стабилизировался. Толщина роговицы над трансплантатом достоверно снизилась через 1 мес после проведения БЛОК (в сравнении с данными, имевшими место через 1 нед после операции), а затем показатель стабилизировался. Этот факт может служить доказательством отсутствия лизиса трансплантата.

При биомикроскопии во всех случаях трансплантат полностью либо частично перекрывал зону рубцового изменения **(рис. 3)**. В дальнейшем, при сроке наблюдения до 3 лет, рубцовые изменения не прогрессировали.

Арсенал хирургических методов, которые могут быть использованы при конечной стадии КК,

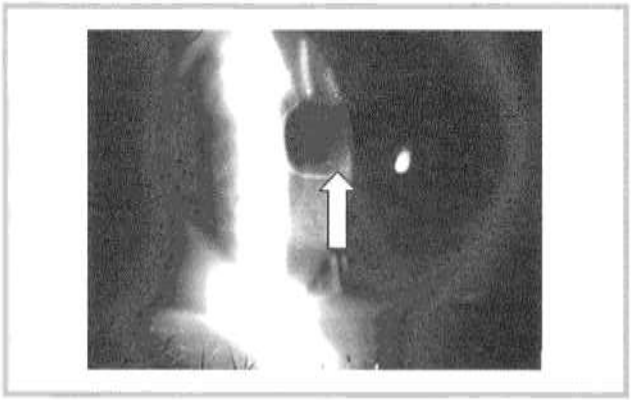


Рис. 3. **Биомикроскопическая картина глаза после операции БЛОК.**

КК IV стадии, стрелкой указан край трансплантата, перекрывающий зону рубца.

Fig. 3. **Biomicroscopic view of the eye after BTOK surgery.**

Stage IV KC, the arrow indicates the edge of the graft overlapping the scar zone.

невелик. Одним из таких методов является имплантация РС, которая во многом решает проблему астигматизма и аметропии при КК [7]. Однако при существенном уменьшении толщины роговицы в терминальных стадиях КК применение ее может быть затруднено из-за технических сложностей. Кроме того, эффект укручения роговицы от имплантации сегментов может быть недостаточным, а имплантация в конечном итоге может привести к их дислокации и экструзии [8]. Также в литературе описаны разновидности КЛР, которые позволяют выполнить ультрафиолетовое облучение при толщине роговицы <400 мкм. Укрепление роговицы с помощью КЛР способствует остановке прогрессирования КК, но не влияет на значимое повышение ОЗ [9]. Радикальные методы в виде глубокой послойной и сквозной кератопластики могут кардинально решить вопрос лечения кератэктазии вследствие замены центральной части роговицы [10]. В то же время главными недостатками указанных подходов являются сложность выполнения, высокий уровень травматичности, длительный срок реабилитации, возможность болезни трансплантата и индуцированный астигматизм [11]. Другое направление предполагает сохранение собственной роговицы и ее укрепление за счет использования аллотрансплантатов различной формы и площади [12—16]. При этом трансплантаты могут либо перекрывать оптическую зону роговицы, либо оказывать недостаточное влияние на нее ввиду их расположения и размера. Как первое, так и второе могут привести к несущественному повышению ОЗ.

Заключение

Применение интрастромальной кератопластики с имплантацией аллотрансплантата позволяет получить длительные (3 года) оптический и укрепляющий эффекты при КК IV стадии в случаях, когда применение других известных методик (КЛР, имплантация РС) неэффективно. При этом применение радикальных методов лечения кератэктазии в виде глубокой послойной и сквозной кератопластики может быть отсрочено.

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

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Wollensak G, Seiler T, Spoerl E. Riboflavin/Ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am J Ophthalmol*. 2003;135(5):620-627. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)02220-1
2. Torquetti L, Ferrara G, Almeida F, Cunha L, Araujo PN Luana, Machado P Aydano, Lyra MJ, Merayo-Lloves J, Ferrara P. Intrastromal corneal ring segments implantation in patients with keratoconus: 10-year follow-up. *J Refract Surg*. 2014;30(1):22-26. https://doi.org/10.3928/1081597x-20131217-02
3. Wollensak G, Spoerl E, Wilsch M, Seiler T. Endothelial cell damage after riboflavin-ultraviolet-A treatment in the rabbit. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(9):302-309. https://doi.org/10.1016/s0886-3350(03)00343-2
4. Jin H, He M, Liu H, et al. Small-Incision Femtosecond Laser-Assisted Intracorneal Concave Lenticule Implantation in Patients with Keratoconus. *Cornea*. 2019;38(4):446-453. https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001877
5. Шелудченко В.М., Осипян Г.А., Юсеф Н.Ю., Храйстин Х., Алхарки Л., Джалили РА. Бандажная лечебно-оптическая кератопластика в лечении ятрогенной кератэктазии. *Вестник офтальмологии* 2019;135(5):171-176. Sheludchenko VM, Osipyan GA, Yusef NYu, Khraystin Kh, Alharki L, Dzhalili RA. Bandage lamellar-optical keratoplasty for post-eximer laser keratectasia. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(5):171-176. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052171
6. Мамиконян В.Р., Аветисов С.Э., Осипян Г.А., Егорова Г.Б., Догузов В.А., Митичкина Т.С. Интерламеллярная бандажная кератопластика для лечения, прогрессирующего кератоконуса (предварительное сообщение). *Вестник офтальмологии*. 2015;131(1):18-23. Mamikonyan VR, Avetisov SE, Osipyan GA, Egorova GB, Doguzov VA, Mitichkina TS. Intralamellar bandage keratoplasty for the treatment of progressive keratoconus (draft report). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(1):18-23. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2015131118-23
7. Azy CB, Pereira B, Chiambaretta F, Dutheil F. Efficacy of Different Procedures of Intra-Corneal Ring Segment Implantation in Keratoconus: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Transl Vis Sci Technol*. 2019;8(3):38. https://doi.org/10.1167/tvst.8.3.38
8. Hashemi H, Alvani A, Seyedian MA, Yaseri M, Khabazkhoob M, Esfandiari H. Appropriate Sequence of Combined Intracorneal Ring Implantation and Corneal Collagen Cross-Linking in Keratoconus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cornea*. 2018;37(12):1601-1607. https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001740

9. Анисимова Н.С., Анисимов С.И., Шилова Н.Ф., Земская А.Ю., Гаврилова Н.А., Анисимова С.Ю. Ультрафиолетовый кросслинкинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):99-106.
Anisimova NS, Anisimov SI, Shilova NF, Zemskaya AYu, Gavrilova NA, Anisimova SYu. Ultraviolet crosslinking in the treatment of keratoconus in patients with thin corneas. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(2):99-106. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma202013602199

10. Song Y, Zhang J, Pan Z. Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Outcomes of Penetratng Keratoplasty Versus Deep Anterior Lamellar Keratoplasty for Keratoconus. *Exper Clin Transplant*. 2020;18(4):417-428.
https://doi.org/10.6002/ect.2019.0123

11. Khattak A, Nakhli FR, Al-Arfaj KM, Cheema AA. Comparison of outcomes and complications of deep anterior lamellar keratoplasty and penetrating keratoplasty performed in a large group of patients with keratoconus. *Int Ophthalmol*. 2018;38(3):985-992.
https://doi.org/10.1007/s10792-017-0548-9

12. Oganesyan O, Getadaryan V, Oganesyan C, van Dijk K, Melles G. Intrastromal Descemet Membrane Transplantation as a Potential Alternative to Bowman Layer Inlays in Eyes With Advanced Keratoconus. *Eye Contact Lens*. 2021;47(4):223-225.
https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000749

13. Оганесян О.Г., Гетадарян В.Р., Макаров П.В., Ашикова П.М., Игнатьева Н.Ю. Сравнительный анализ результатов трансплантации боуменового слоя без и после кросслинкинга при прогрессирующем кератоконусе. *Офтальмологические ведомости*. 2020;13(1):17-27.
Oganesyan OG, Getadaryan VR, Makarov PV, Ashikova PM, Ignatieva NYu. A comparative study of Bowman layer transplantation results without and after ultraviolet crosslinking in advanced keratoconus. *Ofialmologicheskie vedomosti*. 2020;13(1):17-27. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/OV19145

14. Pradhan KR, Reinstein DZ, Vida RS, Archer TJ, Dhungel S, Dhungana P, Glenn IC. Femtosecond Laser-Assisted Small Incision Sutureless Intrastromal Lamellar Keratoplasty (SILK) for Corneal Transplantation in Keratoconus. *J Refract Surg*. 2019;1;35(10):663-671.
https://doi.org/10.3928/1081597X-20190826-01

15. Mohammadpour M, Heidari Z, Hashemi H. Updates on Managements for Keratoconus. *J Curr Ophthalmol*. 2017;30(2):110-124.
https://doi.org/10.1016/j.joco.2017.11.002.arp

16. Dapena I, Parker JS, Melles GRJ. Potential benefits of modified corneal tissue grafts for keratoconus: Bowman layer 'inlay' and 'onlay' transplantation, and allogenic tissue ring segments. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(4):276-283.
https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000665

Поступила 10.01.2022
Received 10.01.2022
Принята к печати 20.02.2022
Accepted 20.02.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 41-45
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803141

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 41-45
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803141

Офтальмогемодинамические нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2

© Ю.Н. ЮСЕФ, Д.В. АНДЖЕЛОВА, Э.Э. КАЗАРЯН, М.В. ВОРОБЬЕВА

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

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка выраженности гемодинамических изменений в сосудах глаза у пациентов, перенесших COVID-19.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 44 пациента (88 глаз) в возрасте 28—60 лет, из них 24 (54,5%) женщины и 20 (45,5%) мужчин, с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), не более 2 мес назад и отсутствием офтальмологических жалоб в течение 2 мес до начала заболевания, а также 20 здоровых добровольцев (40 глаз). На момент исследования пациенты имели отрицательный результат ПЦР к SARS-CoV-2 (COVID-19). Все пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили 24 пациента, не получавших в процессе лечения антикоагулянты, 2-ю группу — 20 пациентов, принимавших антикоагулянт: ривароксабан (Ксарелто) в дозе 10 мг/сут в течение 1—1,5 мес. Всем пациентам проводили оценку максимальной систолической (Vs), конечной диастолической (Vd) скорости кровотока, а также индекса резистентности (RI) в глазной артерии (ГА), центральной артерии сетчатки (ЦАС) и задних коротких цилиарных артериях (ЗКЦА) методом цветового допплеровского картирования на ультразвуковом диагностическом приборе VOLUSON E8 Expert («Kretz», США) и оценку объемного глазного кровотока (ОГК) методом флоуметрии на анализаторе глазного кровотока Paradigm Blood Flow Analyzed («Medical Indastries Inc.», США).

Результаты. В 1-й группе отмечено снижение Vs и Vd на фоне существенного увеличения RI в ЦАС и ЗКЦА, а также увеличение RI в ГА по сравнению с возрастной нормой ($p<0,05$). Во 2-й группе отмечено снижение Vs и Vd на фоне существенного увеличения RI в ЦАС, а также снижение Vs в ЗКЦА и повышение RI в ГА по отношению к возрастной норме ($p<0,05$). В 1-й группе отмечали снижение показателя ОГК по сравнению с возрастной нормой и значениями, полученными во 2-й группе ($p<0,05$).

Заключение. У пациентов, перенесших COVID-19, отмечается снижение показателей скорости кровотока в сосудах глаза по сравнению с возрастной нормой. У пациентов с COVID-19, не принимавших антикоагулянты, отмечено существенное снижение показателей ОГК по сравнению со значениями возрастной нормы. Прием антикоагулянтов положительно влияет на показатели гемодинамики в сосудах глаза и ОГК у пациентов с COVID-19.

Ключевые слова: *COVID-19, объемный глазной кровоток, флоуметрия, цветовое допплеровское картирование.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Юсеф Ю.Н. — e-mail: 9695949@bk.ru; https://orcid.org/0000-0003-4043-456X
Анджелова Д.В. — e-mail: andgelova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2102-2260
Казарян Э.Э. — e-mail: elina-kazaryan@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0391-4695
Воробьева М.В. — e-mail: vorobyova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3784-4242
Автор, ответственный за переписку: Анджелова Д.В. — e-mail: andgelova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Юсеф Ю.Н., Анджелова Д.В., Казарян Э.Э., Воробьева М.В. Офтальмогемодинамические нарушения после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(3):41—45.
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803141

Changes in ocular hemodynamics in patients recovered from COVID-19

© YU.N. YUSEF, D.V. ANDZHELOVA, E.E. KAZARYAN, M.V. VOROBYOVA

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose. To evaluate the severity of hemodynamic changes in the ocular vessels of patients recovered from COVID-19.

Material and methods. The study included 44 patients (88 eyes) aged 28—60 years, among them 24 (54.5%) women and 20 (45.4%) men, with SARS-CoV-2 infection confirmed by PCR no more than 2 months prior to enrollment and with no ophthalmological complaints within 2 months before the disease, as well as 20 healthy volunteers (40 eyes). At the time of the study all patients had a negative PCR result for SARS-CoV-2. The patients were divided into 2 groups. The first group comprised 24 patients who did not take any anticoagulants during the treatment. The second group consisted of 20 patients who received anticoagulants (Rivaroxaban (Xarelto)) at a dosage of 10 mg per day for 1—1.5 months. The maximum systolic (Vs), end-diastolic (Vd) blood flow velocity, as well as resistance index (RI) in the ophthalmic artery (OA), central retinal artery (CRA) and short posterior ciliary arteries (SPCA) were measured in all study patients with the ultrasound imaging system VOLUSON E8 Expert («Kretz», USA). Additionally, the flowmetry method was used to assess the volumetric ocular blood flow (VOBF) on Ocular Blood Flow Analyzer system («Paradigm Medical Industries, Inc.», USA).

Results. In the first group, a decrease in Vs and Vd was noted amid a significant increase of RI in CRA and SPCA, as well as an increase of RI in OA compared with the age-normal values ($p<0.05$). In the second group, a decrease in Vs and Vd was noted amid a significant increase of RI in CRA, as well as a decrease in Vs in SPCA and an increase of RI in OA relative to the age-normal values ($p<0.05$). A decrease in VOBF was noted in the first group in comparison to the second group and the age norm ($p<0.05$).
Conclusion. Blood flow velocity parameters in the ocular vessels are reduced in patients recovered from COVID-19 compared to the age-normal values. There was a significant decrease in volumetric ocular blood flow parameters in COVID-19 patients who did not take any anticoagulants compared to the age-normal values. Anticoagulants intake has a positive impact on hemodynamic characteristics in the ocular vessels and volumetric ocular blood flow in patients with COVID-19.

Keywords: *COVID-19, volumetric ocular blood flow, flowmetry, color Doppler mapping.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Yusef Yu.N. — e-mail: 9695949@bk.ru; https://orcid.org/0000-0003-4043-456X
Andzhelova D.V. — e-mail: andgelova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2102-2260
Kazaryan E.E. — e-mail: elina-kazaryan@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0391-4695
Vorobyeva M.V. — e-mail: vorobyova@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-3784-4242
Corresponding author: Andzhelova D.V. — e-mail: andgelova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Yusef YuN, Andzhelova DV, Kazaryan EE, Vorobyova MV. Changes in ocular hemodynamics in patients recovered from COVID-19. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):41—45. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803141

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19), вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, имеет беспрецедентные по масштабам последствия для здоровья населения всего мира. По данным Y. Xie и соавторов, на июль 2020 г. насчитывалось более 14 млн инфицированных и около 600 тыс. умерших от COVID-19 [1].

При этом клиническая картина COVID-19 может варьировать от бессимптомной или легкой до опасной для жизни респираторной недостаточности и иметь широкий спектр проявлений. Наиболее распространенными симптомами у пациентов с COVID-19, по данным метаанализа, проведенного с использованием данных 3420 пациентов, являлись лихорадка (84,2%), кашель (62%) и утомляемость (39,4%) [2—5].

О наличии глазных симптомов, наиболее частым из которых являлся конъюнктивит, сообщили 11,2% пациентов с COVID-19, при этом продромальные глазные симптомы наблюдались у 12,5% пациентов. Имеющиеся в научной литературе данные указывают на то, что офтальмологические проявления могут быть признаком инфекции COVID-19 или развиваться через несколько недель после выздоровления [4, 6—11].

В то же время характерные черты COVID-19 — высокий риск развития тромбоза и увеличение риска возникновения системных тромбоэмболических проявлений. Гиперкоагуляция, тромбоз и гипервоспаление, возникающие при COVID-19, могут способствовать развитию серьезных сосудистых осложнений [3, 8, 12—14].

Кроме того, COVID-19 ассоциируется с изменениями гемостаза, ведущими к эндотелиальной дисфункции и прокоагулянтному состоянию, в связи с чем пациенты с COVID-19 могут подвергаться риску развития окклюзии как ответ на повреждение эндотелия, что приводит к тромбообразованию.

В настоящее время в современной научной литературе имеются данные о развитии изолированной окклюзии центральной артерии сетчатки (ЦАС), вызванной SARS-CoV-2 [9—11, 15—17]. M. Barauе и соавт. (2021) описан случай одновременной двусторонней окклюзии ЦАС после заражения COVID-19. A. Murchison и соавт. (2021) сообщили о первом случае окклюзии ЦАС, послужившей начальным проявлением инфекции COVID-19 [11, 16, 18].

Таким образом, COVID-19 может иметь широкий спектр клинических проявлений, однако наиболее серьезную проблему при данном заболевании представляет сопутствующее протромботическое состояние, что требует применения адекватных процедур скрининга и антитромботической терапии [5].

Необходимо подчеркнуть, что развитие осложнений, в том числе офтальмологических, у пациентов с COVID-19 зависит от уровня иммуноопосредованного повреждения тканей, активации каскада свертывания и протромботического состояния, вызванного вирусной инфекцией, наличия сопутствующих заболеваний и рациональной фармакотерапии [4].

На сегодняшний день имеются данные об эффективности применения антикоагулянтов, позволяющих улучшить клинические результаты лечения у пациентов с COVID-19 за счет антитромботических и противовоспалительных механизмов [13, 19, 20].

Однако до настоящего времени отсутствуют какие-либо систематизированные данные о гемодинамических показателях регионарного кровотока в сосудах глаза у пациентов с COVID-19 и влиянии на него антикоагуляционной терапии.

Все вышеизложенное послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого являлась оценка выраженности гемодинамических изменений в сосудах глаза у пациентов после

перенесенной новой коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 44 пациента (88 глаз) в возрасте 28—60 лет (средний возраст 49,6±3,3 года), из них 24 (54,5%) женщины и 20 (45,5%) мужчин, с инфекцией SARS-CoV-2, подтвержденной методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) к РНК коронавируса SARS-CoV-2, не более 2 мес назад, поражением легких 1—2-й степени по данным компьютерной томографии грудной клетки и отсутствием офтальмологических жалоб в течение 2 мес до начала заболевания, а также 20 здоровых добровольцев (40 глаз) в возрасте от 30 до 60 лет (средний возраст 50,4±2,8 года), показатели которых принимали за возрастную норму. На момент исследования пациенты имели отрицательный ПЦР к РНК коронавируса SARS-CoV-2.

Критериями невключения в исследование являлись наличие соматических заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, стенозирующий атеросклероз магистральных артерий головы и шеи, тромбозы сосудов в анамнезе, онкопатология), а также прием тромболитических и антиагрегантных препаратов. Все пациенты, перенесшие COVID-19, были разделены на две группы: 1-ю группу составили 24 пациента, не получающие в процессе лечения антикоагулянты, 2-ю группу — 20 пациентов, которым был назначен прием антикоагулянта ривароксабана (Ксарелто; Xarelto) в дозе 10 мг/сут в течение 1—1,5 мес. Антикоагулянт ривароксабан — это прямой ингибитор фактора Xa, который является компонентом формирующегося протромбиназного комплекса, приводящего к формированию фибринового тромба и активации тромбоцитов тромбином, играя центральную роль в коагуляционном каскаде.

Методы исследования включали в себя сбор анамнеза, клинические офтальмологические методы: визометрию, тонометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, серошкальное В-сканирование заднего отрезка глаза, цветовое допплеровское картирование (ЦДК) сосудов глаза, измерение объемного глазного кровотока (ОГК).

Изучение состояния гемодинамики глазной артерии (ГА), ЦАС и задних коротких цилиарных артерий (ЗКЦА) осуществлялось с использованием ЦДК и импульсной допплерографии. Исследование проводили при помощи многофункционального ультразвукового диагностического прибора VOLUSON E8 Expert («Kretz», США) с применением линейного датчика частотой 11 МГц, учитывая режим безопасного проведения ЦДК при снижении акустической мощности и соответственно механического и теплового индексов согласно рекомендациям Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) и Американского института ультразвука в медицине (American Institute of Ultrasound in Medicine, AIUM) [21]. В качестве контактной среды использовали контактный гель для ультразвуковых исследований Aquasonic («Parker», США). По результатам проведенных исследований оценивали показатели максимальной систолической (Vs) и конечной диастолической (Vd) скорости кровотока, а также индекс резистентности (RI).

Исследование ОГК — объема крови, протекающего через сосудистую систему глаза за единицу времени, — методом флоуметрии проводили с помощью анализатора глазного кровотока Dicon Diagnostics Paradigm Blood Flow Analyzed («Medical Industries Inc.», США).

Анализ полученных данных проводился с применением параметрических и непараметрических методов статистического анализа в пакете программ Statistica 12.0 («StatSoft Inc.», США).

Результаты

У всех пациентов, перенесших COVID-19, максимальная корригированная острота зрения варьировала от 0,7 до 1,0, и в среднем составила 0,94±0,09, рефракция находилась в диапазоне от −1,0 до +1,0 дптр.

Анализ гемодинамических показателей в ГА выявил незначительное снижение показателей Vs и Vd у пациентов, перенесших COVID-19, относительно значений возрастной нормы ($p>0,05$), на фоне существенного повышения RI ($p<0,05$; **см. таблицу**).

В то же время при анализе показателей скорости кровотока в ЦАС в группах пациентов, перенесших COVID-19, отмечалось существенное снижение Vs и Vd ($p<0,001$) по сравнению с показателями возрастной нормы на фоне увеличения индекса периферического сопротивления ($p<0,001$ в 1-й группе, $p<0,05$ во 2-й группе).

Анализ показателей гемодинамики в ЗКЦА показал, что в обеих группах пациентов, перенесших COVID-19, отмечалось существенное снижение показателя Vs ($p<0,001$) по сравнению с возрастной нормой. При этом в 1-й группе регистрировали также существенное снижение Vd и RI в ЗКЦА по сравнению с возрастной нормой ($p<0,05$).

Анализ показателей скорости кровотока в артериях глаза у пациентов, перенесших COVID-19, выявил существенное увеличение RI в 1-й группе по сравнению с аналогичным показателем во 2-й группе ($p<0,05$).

Показатели ОГК у пациентов 1-й группы были существенно ниже показателей во 2-й группе и группе контроля, в то время как прием антикоагулянтов позволил поддерживать показатели ОГК у пациентов 2-й группы, перенесших COVID-19, на уровне значений возрастной нормы.

Показатели регионарной гемодинамики глаза, Me [25-й; 75-й перцентили]
Regional ocular hemodynamic indices, Me [25th; 75th percentiles]

Параметр	Возрастная норма (n=20)	1-я группа (n=24)	2-я группа (n=20)
ГА			
Vs, см/с	37,3 [32,58; 38,40]	35,9 [31,27; 45,62]	33,63 [29,08; 40,54]
Vd, см/с	9,2 [8,20; 9,70]	6,08 [5,28; 9,88]	7,62 [6,02; 9,46]
RI	0,65 [0,65; 0,69]	0,79 [0,73; 0,82]'	0,78 [0,77; 0,78]' *
ЦАС			
Vs, см/с	13,1 [11,9; 14,7]	8,43 [8,3; 11,3]"	8,51 [8,22; 9,74]"
Vd, см/с	4,19 [3,80; 5,60]	0,23 [0,0; 2,54]"	1,26 [0,26; 3,23]"
RI	0,67 [0,61; 0,72]	0,94 [0,7; 1,0]"	0,73 [0,61; 0,83]' *
ЗКЦА			
Vs, см/с	13,85 [12,85; 14,60]	10,10 [9,19; 11,03]"	11,46 [10,11; 12,39]"
Vd, см/с	4,1 [3,70; 5,25]	3,36 [1,36; 4,43]'	4,16 [3,33; 4,92]
RI	0,64 [0,63; 0,65]	0,74 [0,60; 0,92]'	0,64 [0,56; 0,70]*

Примечание. * — p<0,05 по отношению к показателям в 1-й группе; ' — p<0,05 по отношению к показателям возрастной нормы; " — p≤0,001 по отношению к показателям возрастной нормы (*U*-критерий Манна–Уитни).

Обсуждение

Изучение кровотока в сосудах глаз у пациентов с COVID-19 является актуальным в связи с тем, что одной из особенностей клинического течения данного заболевания является повышенный риск тромбообразования. Полученные результаты указывают на значимое ухудшение гемодинамических показателей в сосудах глаза и ОГК у пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с возрастной нормой, что указывает на нарушения кровообращения глазного яблока у данной категории пациентов. У пациентов с COVID-19 на фоне приема антикоагулянтов отмечалось существенное снижение индекса периферического сопротивления по сравнению с пациентами, не принимавшими в процессе лечения антикоагулянтные препараты, что указывает на относительное улучшение кровоснабжения тканей глаза.

Также нарушение кровообращения в сосудах глазного яблока может быть вызвано изменением поверхности сосудистой стенки, замедлением кровотока, увеличением содержания коагулирующих факторов крови и снижением активности противосвертывающей системы. Возможно, при изменении просвета мелких сосудов происходит их рефлекторный спазм с острым нарушением кровообращения.

Сосуды сетчатки, измененные атеросклерозом, подвержены спазму под влиянием серотонина, высвобождающегося при агрегации тромбоцитов, что и приводит к выраженному ангиоспазму. Ухудшение кровотока в глазу способствует изменениям мелких внутриглазных сосудов, что может создавать условия для тромбообразования, при этом теряется способность регулировать приток крови к тканям глаза.

Нарушение микроциркуляции характеризуется замедлением потока крови в капиллярах с изменением реологических свойств крови, которые приводят к снижению процессов тканевого обмена и впоследствии к развитию ишемии.

Известно, что при нормальной вязкости крови в артериях центральный поток крови не изменен. При повышенной вязкости крови в артериоле центральный поток крови течет медленно. Увеличение вязкости крови инициирует тромбообразование, запуская плазменные коагуляционные механизмы.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что расстройства микроциркуляции сетчатки напрямую связаны не только с воздействием вируса SARS-COV-2 на эндотелий сосудов, но и с гиперкоагуляционным сдвигом, возникающим у пациентов на фоне коронавирусной инфекции.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Ю.Ю.
Сбор и обработка материала: Э.К., Д.А.
Написание текста: М.В., Э.К.
Редактирование: Э.К., Д.А.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Xie Y, Wang Z, Liao H, Marley G, Wu D, Tang W. Epidemiologic, clinical, and laboratory findings of the COVID-19 in the current pandemic: systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis.* 2020;20(1):640. https://doi.org/10.1186/s12879-020-05371-2

2. Hasani H, Mardi S, Shakerian S, Taherzadeh-Ghahfarokhi N, Mardi P. The Novel Coronavirus Disease (COVID-19): A PRISMA Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical and Paraclinical Characteristics. *Biomed Res Int.* 2020;2020:3149020. https://doi.org/10.1155/2020/3149020

3. Lin J, Yan H, Chen H, He C, et al. COVID-19 and coagulation dysfunction in adults: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2021;93(2): 934-944. https://doi.org/10.1002/jmv.26346
4. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol.* 2021;69(3):488-509. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_297_21
5. Minno AD, Ambrosino P, Calcaterra I, Minno MN. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):763-771. https://doi.org/10.1055/s-0040-1715456
6. Inomata T, Kitazawa K, Kuno T, Sung J, et al. Clinical and Prodromal Ocular Symptoms in Coronavirus Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(10):29. https://doi.org/10.1167/iovs.61.10.29
7. Cao K, Kline B, Han Y, Ying GS, Wang NL. Current Evidence of 2019 Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Ocular Transmission: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Biomed Res Int.* 2020;7605453. https://doi.org/10.1155/2020/7605453
8. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Vascular Damage May Mimic Retinitis and Optic Neuritis in COVID-19. *Curr Eye Res.* 2021;46(12):1934-1935. Epub 2021 Mar 12. https://doi.org/10.1080/02713683.2021.1896743
9. Sanjay S, Srinivasan P, Jayadev C, Mahendradas P, Gupta A, et al. Post COVID-19 Ophthalmic Manifestations in an Asian Indian Male. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(4):656-661. Epub 2021 Mar 18. https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1870147
10. Acharya S, Diamond M, Anwar S, Glaser A, Tyagi P. Unique case of central retinal artery occlusion secondary to COVID-19 disease. *IDCases.* 2020; 21:e00867. https://doi.org/10.1016/j.idcr.2020.e00867
11. Murchison AP, Sweid A, Dharia R, Theofanis TN, Tjoumakaris SI, et al. Monocular visual loss as the presenting symptom of COVID-19 infection. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;201:106440. https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2020.106440
12. Houston BL, Lawler PR, Goligher EC, Farkouh ME, et al. Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19 (ATTACC): Study design and methodology for an international, adaptive Bayesian randomized controlled trial. *Clin Trials.* 2020;17(5):491-500. https://doi.org/10.1177/1740774520943846
13. Lemos AB, Espírito Santo DA, Salvetti MC, et al. Therapeutic versus prophylactic anticoagulation for severe COVID-19: A randomized phase II clinical trial (HESACOVID). *Thromb Res.* 2020;196:359-366. https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.09.026
14. Soltani S, Tabibzadeh A, Zakeri A, Zakeri AM, Tayebeh Latifi T, et al. COVID-19 associated central nervous system manifestations, mental and neurological symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Rev Neurosci.* 2021;32(3):351-361. https://doi.org/10.1515/revneuro-2020-0108
15. Montesel A, Bucolo C, Mouvet V, Moret E, Eandi CM. Case Report: Central Retinal Artery Occlusion in a COVID-19 Patient. *Front Pharmacol.* 2020;11:588384. https://doi.org/10.3389/fphar.2020.588384
16. Bapaye MM, Nair AG, Bapaye CM, Bapaye MM, Shukla JJ. Simultaneous Bilateral Central Retinal Artery Occlusion following COVID-19 Infection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;29(4):671-674. Epub 2021 Apr 15. https://doi.org/10.1080/09273948.2021.1891262
17. Turedi N, Gunay BO. Paracentral acute middle maculopathy in the setting of central retinal artery occlusion following COVID-19 diagnosis. *Eur J Ophthalmol.* 2021;1120672121995347. Online ahead of print. https://doi.org/10.1177/1120672121995347
18. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. Офтальмологические аспекты коронавирусной инфекции. *Российский офтальмологический журнал.* 2021;14(1):7-14. Neroev VV, Kiseleva TN, Eliseeva EK. Ophthalmological aspects of coronavirus infections. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal.* 2021;14(1):7-14 (In Russ.). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-7-14
19. Houston BL, Lawler PR, Goligher EC, Farkouh ME, et al. Anti-Thrombotic Therapy to Ameliorate Complications of COVID-19 (ATTACC): Study design and methodology for an international, adaptive Bayesian randomized controlled trial. *Clin Trials.* 2020;17(5):491-500. https://doi.org/10.1177/1740774520943846
20. Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2020;95(11):2467-2486. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.030
21. Guidance for Industry and FDA staff. Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers. Silver Spring; 2008.

Поступила 15.09.2021
Received 15.09.2021
Принята к печати 18.02.2022
Accepted 18.02.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 46-54
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803146

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 46-54
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803146

Диагностическая значимость латентной гемолакрии

© Ю.А. ГУСЕВА[1], О.В. ШИМАНЕЦ[2]

[1]УО «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Беларусь;
[2]ГУ «Минский научно-практический центр хирургии, трансплантологии и гематологии», Минск, Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Исследовать слезу на предмет латентной (скрытой) гемолакрии у женщин и сравнить репрезентативность основных методов исследования слезы.

Материал и методы. Изучены образцы слезы 72 женщин в возрасте от 18 до 46 лет двумя методами: микроскопическим и химическим с использованием тест-полосок.

Результаты. В фолликулярную фазу менструального цикла эритроциты в слезе определялись у 13 (59,1%) пациенток, что значимо больше (χ^2=4,2; p=0,041) по сравнению с лютеиновой фазой — эритроциты выявлены у 9 (40,9%) женщин. Доля женщин в лютеиновой фазе цикла, у которых встречались единичные клетки эпителия в слезе (76,9%), была значимо меньше (χ^2=5,2; p=0,022), чем женщин в фолликулярной фазе (83,9%). Прогностическая значимость химического метода составила 0,53 от таковой микроскопического метода. Микроскопически кровь обнаружена в 30,6% образцов слезы, в то время как химически — в 16,7%. Выявлена ассоциативная связь между латентной гемолакрией у женщин и эндометриозом (K=0,75; $p \leq 0,05$). Доля женщин, имеющих эритроциты в слезе, определенные химическим методом, составила 41,7% среди пациенток с эндометриозом, что значимо больше (χ^2=6,5; p=0,011), чем среди женщин без эндометриоза (11,7%).

Заключение. Колебания уровней гормонов во время менструального цикла находят отражение в составе слезы, проявляясь увеличением количества эпителиоцитов в лютеиновую фазу, а эритроцитов — в фолликулярную. Эритроциты, обнаруженные в слезе на фоне скоплений эпителиоцитов, их железистой атипии и нейтрофильной инфильтрации, у пациенток с эндометриозом могут свидетельствовать о манифестации экстрагенитального эндометриоза. В определении скрытой гемолакрии микроскопический метод оказался более чувствительным, к тому же он дает информацию и о других клетках. В то же время химический метод, относительно диагностически информативный, являясь более быстрым и технически более простым, может использоваться для скрининга.

Ключевые слова: *гемолакрия, эритроциты, эпителиоциты, микроскопия, тест-полоска, эндометриоз.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Гусева Ю.А. — e-mail: gusevay76@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0756-8999
Шиманец О.В. — e-mail: shimanets@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9933-8316
Автор, ответственный за переписку: Гусева Ю.А. — e-mail: gusevay76@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Гусева Ю.А., Шиманец О.В. Диагностическая значимость латентной гемолакрии. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(3):46–54. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803146

Diagnostic value of occult haemolacria

© YU.A. HUSEVA[1], O.V. SHYMANETS[2]

[1]Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus;
[2]Minsk Scientific and Practical Center of Surgery, Transplantology and Hematology, Minsk, Belarus

ABSTRACT

Purpose. To study tears for occult (latent) haemolacria in women and compare the representativeness of the main methods of tear examination.

Material and methods. Tear samples from 72 women aged between 18 and 46 years were evaluated using two methods: microscopic and chemical with reagent test strips.

Results. In the follicular phase of the menstrual cycle, erythrocytes in tears were detected in 59.1% (13) subjects, which was significantly higher (χ^2=4.2, p=0.041) compared to the luteal phase — erythrocytes were detected in 40.9% (9) women. The proportion of women in the luteal phase of the cycle who had single epithelial cells in the tear (76.9%) was significantly lower (χ^2=5.2, p=0.022) than in women in the follicular phase (83.9%). The predictive value of the chemical method was 0.53 of that of the microscopic one. Microscopically, blood was detected in 30.6% of tear samples, while chemically — in 16.7%. An associative relationship was found between occult haemolacria in women and a diagnosis of endometriosis (K=0.75, $p \leq 0.05$). The proportion of women with erythrocytes in tears determined with the chemical method was 41.7% in patients with endometriosis, which was significantly higher (χ^2=6.5, p=0.011) than 11.7% in women without endometriosis.

Conclusion. Fluctuations of hormones during the menstrual cycle are reflected in tear composition, manifested as an increase in the number of epithelial cells in the luteal phase, and erythrocytes in the follicular phase. Erythrocytes found in a tear amid accumulations of epithelial cells, their glandular atypia and neutrophilic infiltration in patients with endometriosis may indicate the manifestation of extragenital endometriosis. The microscopic method turned out to be more sensitive in detecting occult hae-

molacria, and additionally it provided information about other cells. At the same time, the chemical method, which was relatively diagnostically informative, faster and technically simpler, can be used for screening.

Keywords: *haemolacria, erythrocytes, epithelial cells, microscopy, reagent test strip, endometriosis.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Huseva Yu.A. — e-mail: gusevay76@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0756-8999
Shymanets O.V. — e-mail: shimanets@gmail.com, https://orcid.org/0000-0001-9933-8316
Corresponding author: Huseva Yu.A. — e-mail: gusevay76@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Huseva YuA, Shymanets OV. Diagnostic value of occult haemolacria. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):46–54. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803146

Гемолакрия (син.: кровавые слезы, кровавая эпифора), т.е. выделение крови вместе со слезой, — это редкое клиническое явление, которое всегда вызывает беспокойство как у пациента, так и у врача [1, 2]. Впервые описанная в греческих рукописях VI века, на протяжении многих лет кровавая эпифора отождествлялась (как и кровавая оторея, гематидроз и викарная менструация) с мистическим проявлением общения между человеком и божеством [3, 4]. В одних случаях ее объясняли негативной «одержимостью человека дьяволом», в других — чудом, как явление мироточения на иконах и мощах святых в христианстве [5, 6].

В литературе описаны случаи кровавых слез, возникших вследствие глазных (окологлазных) причин, среди которых инфекция и воспаление [7], травма [8, 9], изменения со стороны носа и слезного аппарата [10, 11]. Сосудистые факторы, например гемангиома, варикозное поражение вен орбиты, пиогенная гранулема, субконъюнктивальное кровоизлияние [12, 13], также могут приводить к появлению крови в слезе. Следует учитывать возможные системные причины кровавой эпифоры, описанные в литературе, такие как пурпура Шенлейна—Геноха, геморрагические телеангиэктазии, применение определенных медикаментов, гематологические заболевания [14, 15], психогенные расстройства [16], а также экстрагенитальный эндометриоз [17, 18].

Диагностический поиск причин кровавой эпифоры не всегда приводит к ожидаемому результату в связи с недостаточным количеством наблюдений гемолакрии, частота встречаемости которой составляет 1 случай на 1 млн населения, что обусловливает «идиопатические» примеры кровавой эпифоры, описанные в литературе [19].

В то же время латентная (скрытая) гемолакрия, когда концентрация крови в слезе настолько низкая, что определяется только лабораторно и химически, обнаруживается у 3—32% людей [9]. Она имеет существенное диагностическое значение у женщин при изменении уровня гормонов [20], в качестве проявления экстрагенитального эндометриоза [17], при сосудистых и гематологических заболеваниях [15], как результат патологии носа и слезного аппарата [11], в дифференциальной диагностике конъюнктивита, а также в исследованиях воздействий окружающей среды на организм человека [21].

Подтверждением гормональной природы скрытой гемолакрии является обнаружение крови в слезе во время 1-й недели менструального цикла у 18% женщин фертильного возраста, в то время как в слезной жидкости у беременных и во время менопаузы она отсутствовала [20]. Повышение проницаемости капилляров под влиянием колебаний уровней половых гормонов вызывает циклические изменения в тканях глаза, в частности в эпителии конъюнктивы во время менструации. В связи с этим диагностика латентной гемолакрии может быть критерием в определении времени для планового хирургического вмешательства во избежание осложнений [9].

В результате обследования пациентов с различными заболеваниями глаз M. Norn и соавт. [21] обнаружили скрытую гемолакрию в 21% из 77 глаз пациентов с бактериальным конъюнктивитом. В исследовании B. Johansen и соавт. [22] латентное глазное кровотечение выявлено у 28% из 80 пациентов с гематологическими заболеваниями, причем у пациентов, получавших антикоагулянты, оно определялось значимо чаще (у 41% из 27 человек) по сравнению со здоровыми людьми (3% из 115 случаев). В других исследованиях скрытая гемолакрия выявлена только в 5% из 309 здоровых глаз [21].

Необходимость деликатного взятия слезы для исследования во избежание искусственно вызванного кровотечения из конъюнктивы диктует поиск адекватных методов. В литературе описан метод аспирации слезной жидкости с помощью пипетки, снабженной резиновой грушей, который позволяет исключить десквамацию эпителия конъюнктивы, что подтверждено последующим изучением состава слезы под микроскопом [21]. Альтернативой микроскопическому является химический метод изучения слезной жидкости с использованием тест-полосок (стикс-метод), с помощью которых в слезе выявляли глюкозу, кетоны и белок [23]. С целью обнаружения крови в слезе были разработаны тест-полоски, про-

питанные перекисью водорода и о-толуидином [21]. Такие побочные эффекты, как раздражение и боль, возникающие при непосредственном контакте тест-полоски с конъюнктивой, а также риск возможного токсического воздействия химических веществ, содержащихся в полоске, на глазное яблоко, существенно ограничивали использование данного метода. В то же время достоверность результатов исследования слезы, полученной из конъюнктивальной полости с помощью введенных в нее ватного фитиля или полоски фильтровальной бумаги для пробы Ширмера, сомнительна, так как часть компонентов слезы, кровь или белок оседали на ватном фитиле или фильтровальной бумаге еще до контакта слезы с химическими веществами на тест-полоске [24].

Таким образом, все вышеизложенное определило актуальность данной работы, цель которой — исследовать слезу на предмет латентной гемолакрии у женщин и сравнить репрезентативность основных методов исследования слезы.

Материал и методы

Нами изучены образцы слезы 72 женщин-добровольцев в возрасте от 18 до 46 лет (средний возраст 32 года), которые дали информированное согласие на забор и исследование слезы. В каждом случае мы учитывали продолжительность менструального цикла, которая составила в среднем 28 дней, а также его день и фазу на момент обследования. В день забора слезы 44 женщины находились в фолликулярной фазе менструального цикла, у 28 обследуемых отмечалась лютеиновая фаза. Принимали во внимание наличие глазных, общих заболеваний, аллергических реакций, эндометриоз в анамнезе, прием лекарственных препаратов, а также ношение контактных линз. Среди обследованных были 12 пациенток женской консультации поликлиники №32 Минска, наблюдающихся по поводу эндометриоза, и 60 здоровых женщин без эндометриоза в анамнезе.

Исследование проводилось в соответствии с принципами, изложенными в международных актах о юридических и этических принципах проведения научных работ с участием человека, и было одобрено Комитетом по биомедицинской этике учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» (приказ от 15.06.12 №309 «О создании Комитета по биомедицинской этике УО БГМУ»).

Для изучения латентной гемолакрии нами были использованы два метода: микроскопический и химический. Слезу, аспирированную из нижнего конъюнктивального свода с помощью стеклянного капилляра, помещали на предметное стекло, фиксировали по Май—Грюнвальду, окрашивали по Нохту в течение 3 мин и исследовали в свете микроскопа фирмы «Микромед» при иммерсии. Присутствие форменных элементов в слезе оценивали в поле зрения микроскопа на фоне неорганизованного (кристаллы и аморфные соли) осадка слезы полуколичественно: 0 — клетки отсутствуют, «+» — 1—2 клетки, «++» — 3—5 клеток, «+++» — 6—10 клеток, «++++» — более 10 клеток.

Для определения крови в слезе химическим методом мы применяли тест-полоски Уриполиан-1he производства ООО «Биосенсор АН» (Россия) с порогом чувствительности 10,0 эритроцитов в 1 мкл. Принцип их действия основан на реакции окисления хромогена, содержащегося в сенсорном элементе полоски. Слезу, аспирированную из конъюнктивальной полости, наносили на тест-полоску. По изменению интенсивности окрашивания сенсорного жёлтого элемента полоски в зеленый цвет делали вывод о концентрации крови в слезе в соответствии с индикаторами в 10, 25, 50 и 250 эритроцитов в 1 мкл на цветовой шкале на упаковке.

Статистическая обработка данных проведена с использованием статистических пакетов Statistica 10.0 for Windows, расчета критерия χ^2 Пирсона, коэффициента ассоциаций Юла. При сравнении двух методов исследования слезы для выявления их диагностической значимости использовали метод определения чувствительности и специфичности.

Результаты и обсуждение

Слеза, изученная нами под микроскопом, индивидуально варьировала по своей уникальной кристаллической структуре и форме **(рис. 1)**. Обнаруженные в ее составе форменные элементы были представлены эритроцитами, эпителиоцитами, лимфоцитами, нейтрофилами и плазматическими клетками.

Микроскопически эритроциты были обнаружены нами в 22 (30,6%) из 72 образцов слезы, причем в слезе 60 здоровых женщин — в 15 (25%) случаях, что согласуется с данными ряда исследователей о присутствии крови в слезе у здоровых людей, в частности у 18% из 125 женщин [20] и у 13% из 306 [21]. В другом исследовании [9] один или несколько эритроцитов были обнаружены в 32% из 612 образцов слезы, а ⩾100 эритроцитов определено в слезе у 3% здоровых людей.

В 95,5% случаев нами обнаружены единичные эритроциты **(рис. 2)**, и только в слезе 1 женщины было более 10 эритроцитов в поле зрения **(рис. 3)**.

Нами установлена связь между присутствием эритроцитов в слезе обследованных женщин и фазой менструального цикла. Так, в фолликулярную фазу цикла эритроциты в слезе определялись у 13 (59,1%) обследуемых, что значимо больше (χ^2=4,2; p=0,041) по сравнению с лютеиновой фазой — у 9 (40,9%) женщин. Преобладание эритроцитов в слезе 7 женщин, обследованных в первые 7 дней фолликулярной фазы менструального цикла, свидетельствует

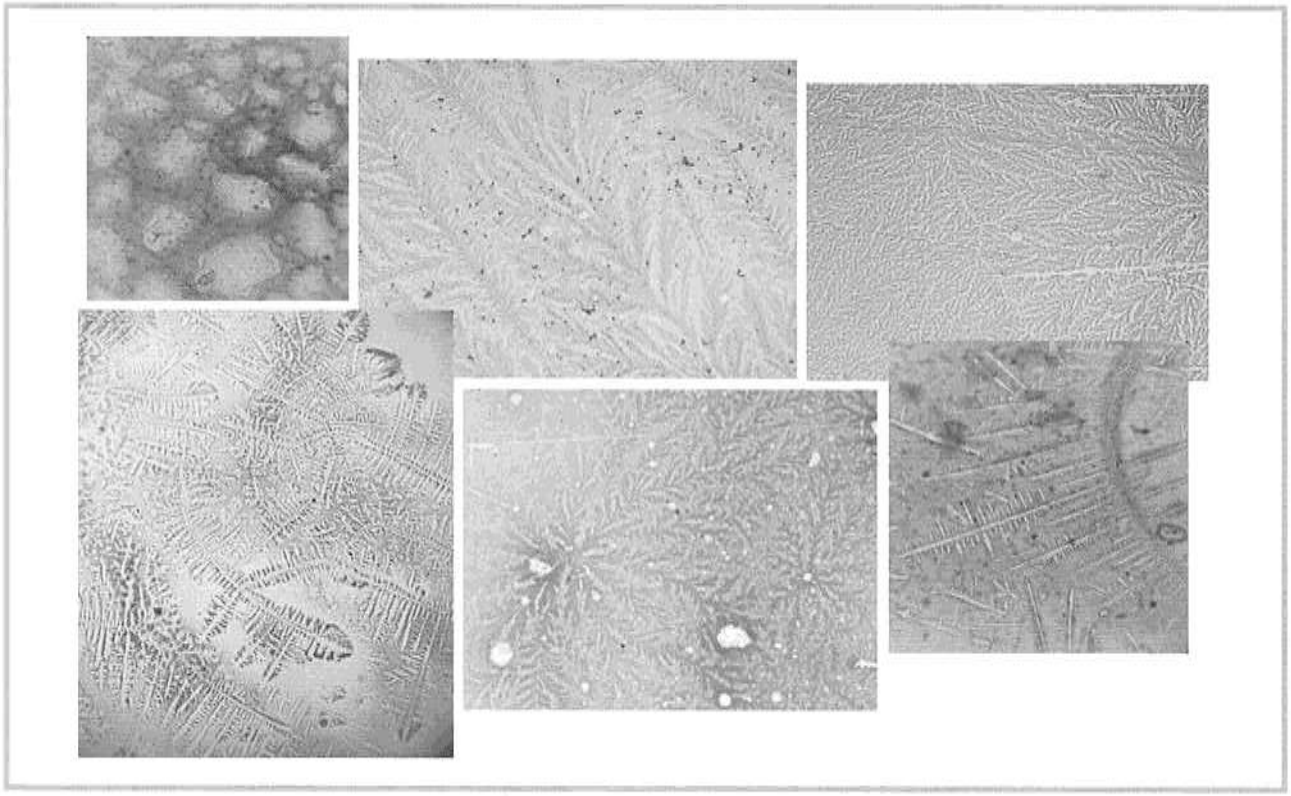


Рис. 1. **Кристаллическая структура слезы в образцах.**
Окраска по Нохту. Ув. 40
Fig. 1. **Crystal structure of tear samples.**
Nocht's stain. Magn. ×40.

в пользу описанного в литературе феномена со стороны конъюнктивы — так называемого викарного (заместительного) кровотечения из слизистых оболочек экстрагенитальных органов. Подобное кровотечение может возникнуть синхронизированно с менструацией [25, 26].

Изучение клеточного состава слезы в зависимости от фазы менструального цикла показало, что большое («+++» и «++++») количество эпителиоцитов преобладало у женщин в лютеиновую фазу (у 23,1%) по сравнению с таковыми, обследованными в фолликулярную фазу цикла (у 16,1%; **рис. 4)**. Число женщин в лютеиновой фазе цикла, у которых встречались единичные клетки эпителия («+» или «++») в слезе, — 76,9% — было значимо меньше (χ^2=5,2; p=0,022), чем женщин в фолликулярной фазе с единичными клетками эпителия — 83,9%. Кроме единичных клеток плоского и цилиндрического эпителия, типичных для конъюнктивы здоровых глаз, в образцах слезы присутствовали эпителиоциты с признаками железистой метаплазии, преимущественно встречаясь у носителей контактных линз **(рис. 5)**.

В двух из всех изученных нами образцов слезы выявлены единичные плазматические клетки.

Из других клеточных элементов в образцах слезы с латентной гемолакрией преобладали нейтрофилы в количестве «++» и больше **(рис. 6)** — у 10 (45,5%) человек, реже встречались лимфоциты в количестве «++» и больше **(рис. 7)** — у 6 (27,3%). В остальных образцах слезы, в которых обнаружены эритроциты, нейтрофилы и лимфоциты отсутствовали — в 2 (9,1%) случаях или были единичными — в 4 (18,1%). Полученные нами результаты подтвердили другие авторы, согласно данным которых эритроциты чаще встречались в образцах слезы, полученной из глаз с нейтрофилезом (45,0±4,0%), реже — с лимфоцитозом (35,0±3,0%) и редко — без нейтрофилеза или лимфоцитоза (11,0±3,0%) [21]. Мы предположили, что экссудация нейтрофилов сопровождается расширением сосудов конъюнктивы и выходом эритроцитов в конъюнктивальную полость. Увеличение количества нейтрофилов в слезе наших испытуемых ассоциировалось с недостаточной слезопродукцией, аналогичной таковой при синдроме сухого глаза [27]. Известно, что выраженный нейтрофилез (⩾100 нейтрофильных гранулоцитов), выявленный при исследовании слезной жидкости, указывает на бактериальную инфекцию, в то время как лимфоцитоз (⩾100 лимфоцитов), вероятно, предполагает вирусиндуцированный или фолликулярный конъюнктивит. Кроме того, в 65% случаев острого бактериального конъюнктивита с сопутствующим нейтрофилезом были обнаружены эритроциты, причем у 60% пациентов — в большом количестве (⩾100 эритроци-

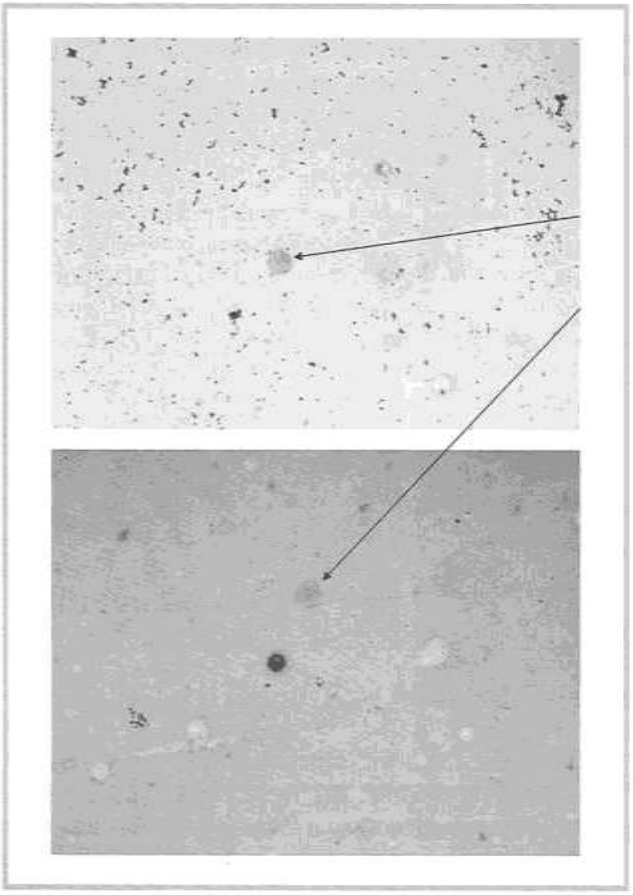


Рис. 2. **Единичные эритроциты (отмечены стрелками) в образцах слезы.**

Окраска по Нохту. Ув. 1000, иммерсия.

Fig. 2. **Isolated erythrocytes (indicated by arrows) in tear samples.**

Nocht's stain. Magn. ×1000, immersion.

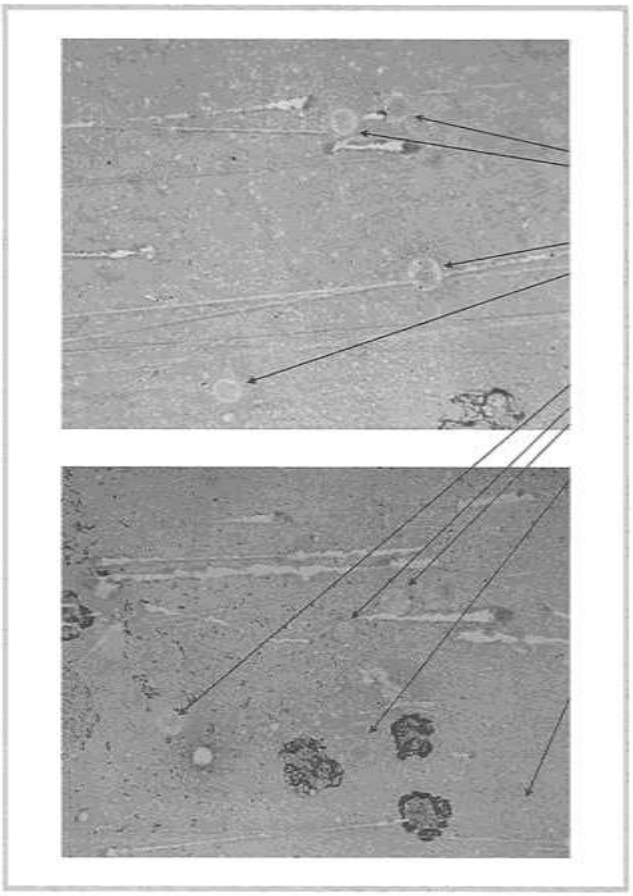


Рис. 3. **Множественные эритроциты (отмечены стрелками) в образце слезы.**

Окраска по Нохту. Ув. 1000, иммерсия.

Fig. 3. **Multiple erythrocytes (indicated by arrows) in a tear sample.**

Nocht's stain. Magn. ×1000, immersion.

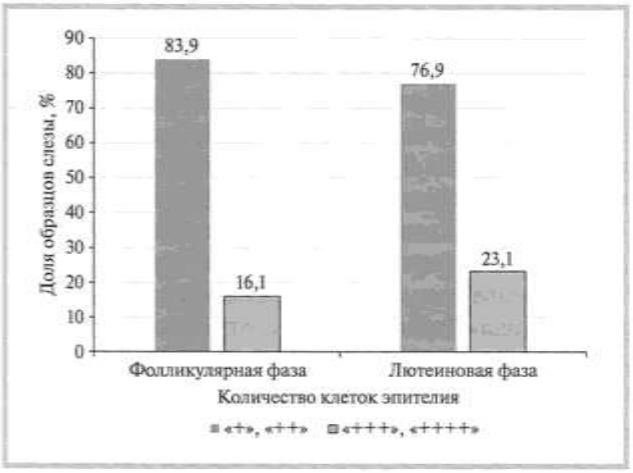


Рис. 4. **Наличие эпителиошитов в образцах слезы в разные фазы менструального цикла.**

Fig. 4. **Presence of epithelial cells in tear samples in different phases of the menstrual cycle.**

тов), которое заметно уменьшалось, когда заболевание переходило в хроническую форму [28]. В нашем исследовании нейтрофилы и лимфоциты в большом количестве не встречались, следовательно, выявленные нами случаи гемолакрии не были связаны с воспалением.

Сравнив два метода выявления латентной гемолакрии, мы установили, что прогностическая значимость химического метода составила 0,53 от таковой микроскопического метода. В отличие от метода микроскопии, с помощью которого кровь выявлена в образцах слезы 22 (30,6%) женщин, химически кровь обнаружена в слезе лишь 12 (16,7%) **(рис. 8).** Наши результаты подтвердили другие авторы, изучившие информативность скрытой гемолакрии в диагностике острого инфекционного конъюнктивита, когда микроскопически кровь в слезе обнаруживали в 65% случаев, в то время как химически — в 21% [9]. В других исследованиях химическим методом латентную гемолакрию определяли в 3% здоровых глаз, тогда как методом микроскопии — в 13% случаев [21].

Нами выявлена ассоциативная связь между скрытой гемолакрией у женщин и эндометриозом ($K=0,75$; $p\leqslant0,05$). Микроскопически в слезе пациенток, страдающих эндометриозом, эритроциты определены в 70% случаев, в то время как у здоровых жен-

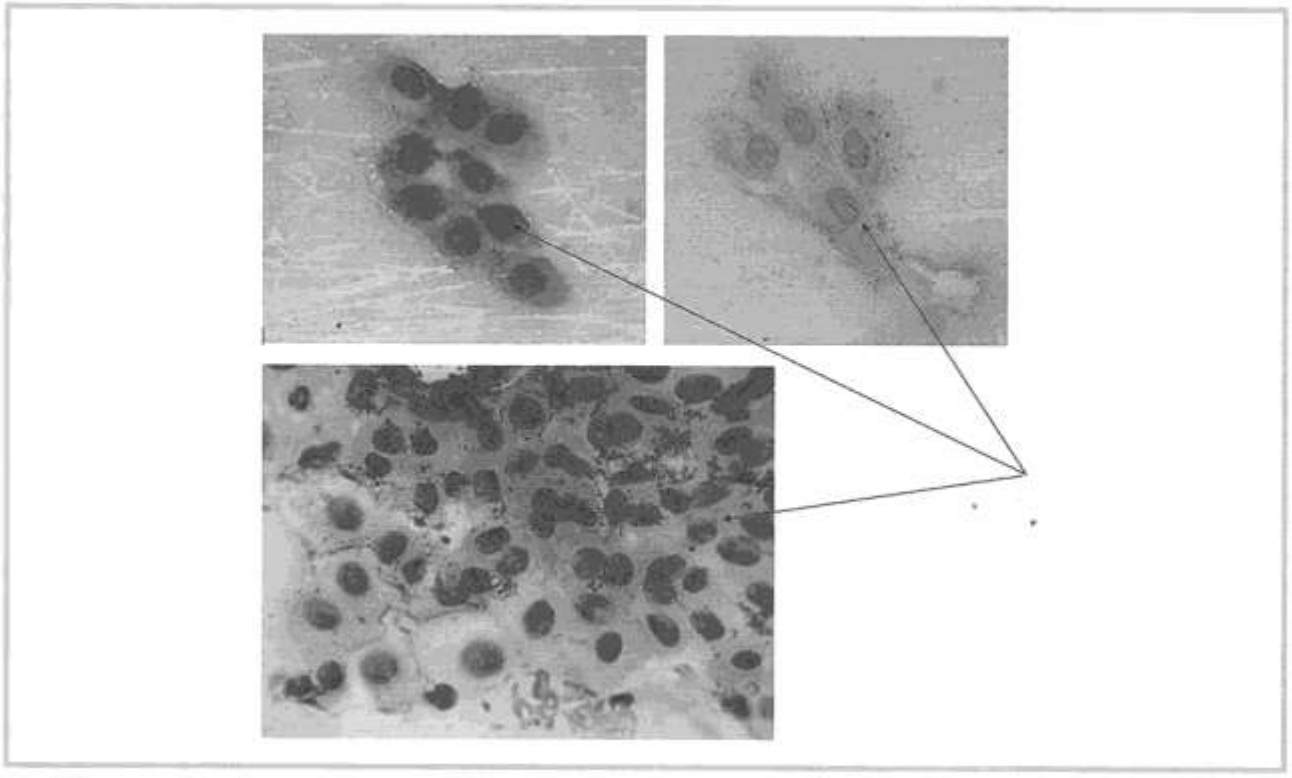


Рис. 5. **Клетки эпителия (отмечены стрелками) в образцах слезы.**
Окраска по Нохту. Ув. 1000, иммерсия.
Fig. 5. **Epithelial cells (indicated by arrows) in tear samples.**
Nocht's stain. Magn. ×1000, immersion.

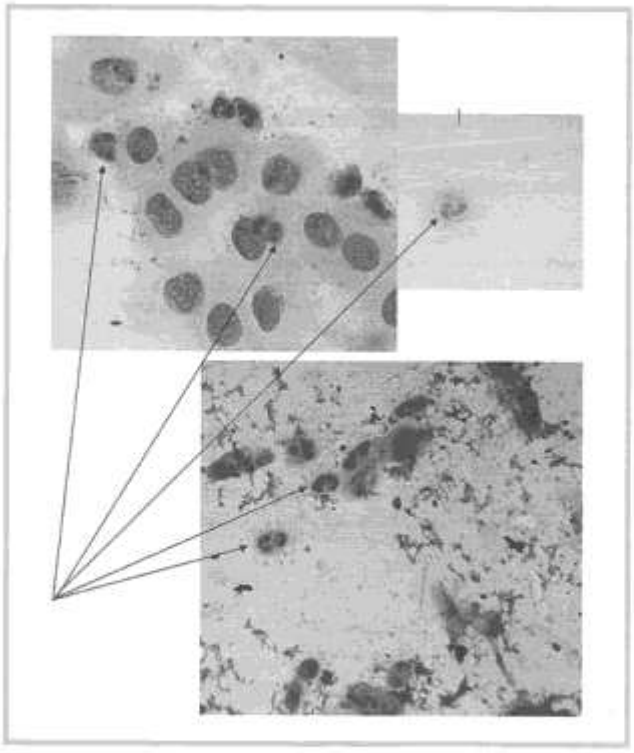


Рис. 6. **Нейтрофилы (отмечены стрелками) в образцах слезы.**
Окраска по Нохту. Ув. 1000, иммерсия.
Fig. 6. **Neutrophils (indicated by arrows) in tear samples.**
Nocht's stain. Magn. ×1000, immersion.

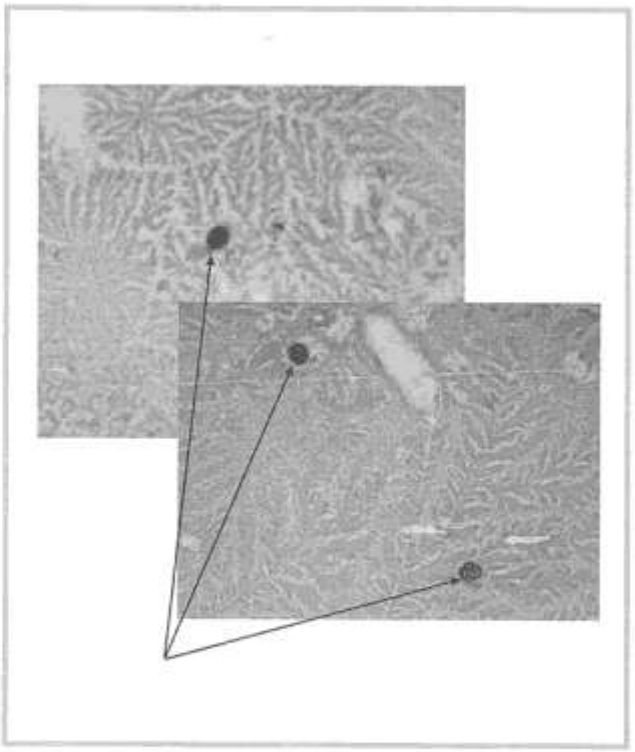


Рис. 7. **Лимфоциты (отмечены стрелками) в образцах слезы.**
Окраска по Нохту. Ув. 1000, иммерсия.
Fig. 7. **Lymphocytes (indicated by arrows) in tear samples.**
Nocht's stain. Magn. ×1000, immersion.

щин без эндометриоза — в 25%. Доля женщин, имеющих эритроциты в слезе, обнаруженные химическим методом, составила 41,7% среди пациенток с эндометриозом, что значимо больше (χ^2=6,5; p=0,011), чем среди женщин без эндометриоза — 11,7%. Полученные данные можно объяснить с точки зрения этиопатогенеза экстрагенитального эндометриоза. Последний вызван гематогенным распространением ткани эндометрия в глазницу и наличием в ней рецепторов к эстрогенам и прогестерону, под влиянием которых проницаемость капилляров увеличивается, что приводит к циклическим кровотечениям вне матки [29].

Нами установлена зависимость между эндометриозом и количеством эпителиоцитов в слезе. У 4 пациенток с эндометриозом преобладали групповые скопления клеток эпителия в количестве «+++» и «++++» с тенденцией к агглютинации их ядер и инфильтрации нейтрофилами. Число женщин с эндометриозом и наличием в слезе единичных эпителиоцитов в количестве «+», «++» составило 8 (66,7%) против 50 (84,0%) женщин без эндометриоза (χ^2=5,2; p=0,023; **рис. 9**). Следует отметить, что в образцах слезы 2 женщин с эндометриозом обнаружены железистые кубические эпителиоциты, морфологически сходные с клетками эндометрия **(рис. 10)**, что может свидетельствовать о генерализации заболевания.

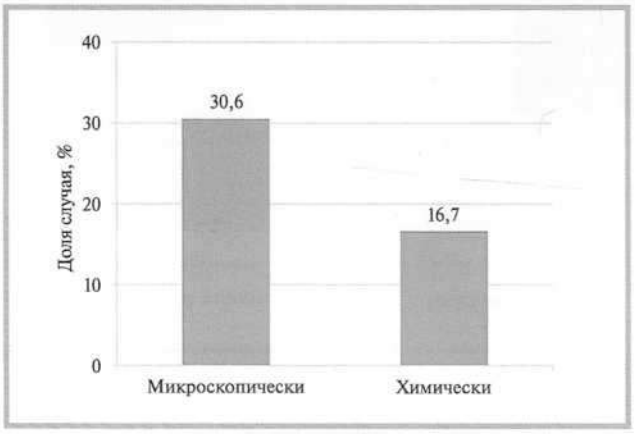


Рис. 8. **Доля случаев скрытой гемолакрии, определенной микроскопическим и химическим методами.**

Fig. 8. **Proportion of cases with occult haemolacria determined by microscopic and chemical methods.**

Заключение

Единичные эритроциты наряду с лимфоцитами, нейтрофилами и эпителиоцитами определяют цитологическую картину слезы в норме.

Колебания уровней гормонов во время менструального цикла находят отражение в изменении состава слезы, проявляясь увеличением содержания эритроцитов в фолликулярную фазу цикла, а эпителиоцитов — в лютеиновую.

Эритроциты, обнаруженные в слезе на фоне скоплений эпителиоцитов, их железистой атипии и нейтрофильной инфильтрации, у пациенток с эндометриозом могут свидетельствовать о манифестации экстрагенитального эндометриоза.

В определении скрытой гемолакрии микроскопический метод оказался более чувствительным, к тому же он дает информацию и о других клетках. В то же время химический метод — относительно диагностически информативный; являясь более быстрым и технически более простым, он может использоваться для скрининга.

Полученные результаты показывают, что для исследования слезы желательно разработать более чувствительные тест-полоски, а также необходимо стан-

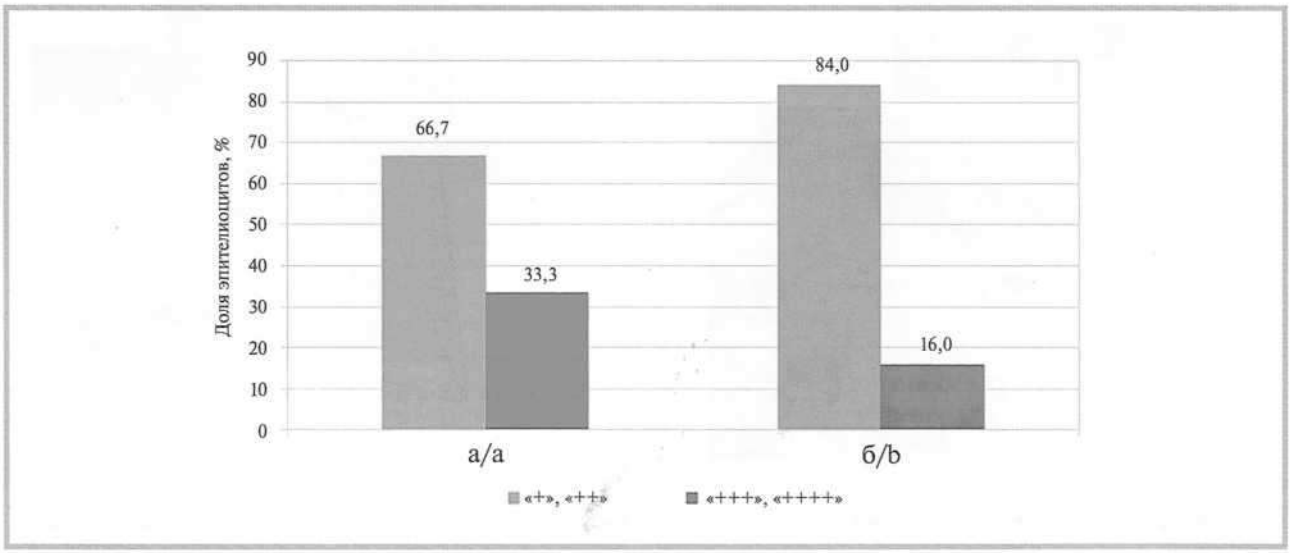


Рис. 9. **Доля эпителиоцитов в слезе в зависимости от наличия (а) или отсутствия (б) эндометриоза, %.**

Fig. 9. **Proportion of epithelial cells in tear samples depending on the presence (a) or absence (b) of endometriosis, %.**

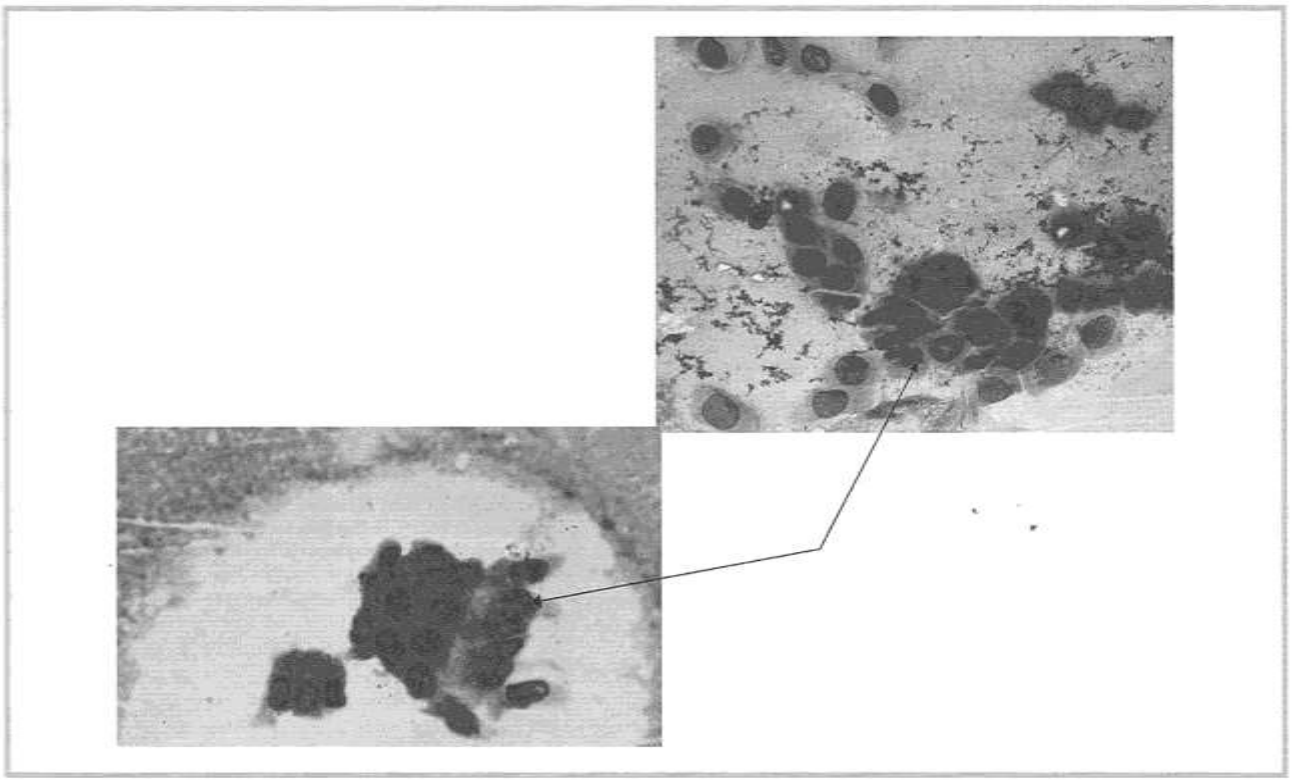


Рис. 10. **Железистые кубические эпителиоциты, морфологически напоминающие эндометрий (отмечены стрелками).**
Fig. 10. **Glandular cubic epithelial cells morphologically similar to endometrium (indicated by arrows).**

дартизировать условия забора слезы и микроскопии во избежание гипер- и гиподиагностики.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Ю.Г., О.Ш.
Сбор и обработка результатов: Ю.Г., О.Ш.
Статистическая обработка данных: Ю.Г.
Написание текста: Ю.Г.
Редактирование: Ю.Г., О.Ш.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Клейменова М.Н., Хащенко Е.П., Киселева И.А., Уварова Е.В. Гемолакрия и гематогидроз: обзор литературы и описание редких клинических случаев у девочек подросткового возраста. *Репродуктивное здоровье детей и подростков*. 2020;16(4):102-116.
Kleymenova MN, Khashchenko EP, Kiseleva IA, Uvarova EV. Hemolacria and hematohydrosis: literature review and description of rare clinical cases in adolescent girls. *Reproduktivnoe zdorove detey i podrostkov*. 2020;16(4):102-116. (In Russ.).
https://doi.org/10.33029/1816-2134-2020-16-4-102-116
2. Гусева Ю.А. Гемолакрия: этиопатогенез, диагностика, лечение. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(6):128-133.
Guseva YuA. Hemolacria: etiopathogenesis, diagnosis, treatment. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(6):128-133. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2021137061
3. Aetius Amidae. (Siglo VI). Libro IV, capítulo 9, líneas1-7. In: Olivieri A (ed.). Libri medicinales. 8 vols. Leipzig: Teubner; 1935.
4. Dodoens R. Medicinalium observationum exempla rara. Leiden. 1581.
5. Murube J. Bloody tears: historical review and report of a new case. *Ocul Surf*. 2011;9(3):117-125.
https://doi.org/10.1016/s1542-0124(11)70021-0
6. Kechichian E, Khoury E, Richa S, Tomb R. Religious stigmata: a dermatopsychiatric approach and differential diagnosis. *Int J Dermatol*. 2018;57(8):885-893.
https://doi.org/10.1111/ijd.13971
7. Abboud IA, Hanna LS. Bleeding from the conjunctiva. *Br J Ophthalmol*. 1971;55:487-491.
https://doi.org/10.1136/bjo.55.7.487
8. Bai F, Zhou XB, Wang P, Wang LH, Wang F, Tao H. Retrospective investigation of spontaneous bloody tears: a report of 27 cases. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2020;56(1):53-58.
https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0412-4081.2020.01.013
9. Tripathy K, Salini B. Hemolacria. 2020. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. PMID: 30969596. Bookshelf ID: NBK539774.
10. Drake AE, Packer CD. Epistaxis Complicated by Hemolacria: A Case Report. *Clin Med Res*. 2020;18(2-3):99-101.
https://doi.org/10.3121/cmr.2020.1566
11. Özcan KM, Özdas T, Baran H, Ozdogan F, Dere H. Haemolacria: Case report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(1):137-138.
https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2012.09.020
12. Lee H, Herreid PA, Sires BS. Bloody epiphora secondary to a lacrimal sac varix. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2013;29(5):e135-137.
https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e318281eca0
13. Gade PS, Naik H, Bhople L, Velho V. Intramuscular hemangioma of the medial rectus as a rare cause of extraocular muscle enlargement: Report and review of literature. *Neurol India*. 2019;67(2):601-604.
https://doi.org/10.4103/0028-3886.258033

14. Seethapathy G, Jethani J. Uncontrolled systemic hypertension and haemolacria. *Indian J Ophthalmol*. 2020;68(4):638-639. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1619_19
15. Gião Antunes AS, Peixe B, Guerreiro H. Hematidrosis, Hemolacria and Gastrointestinal Bleeding. *GE Port J Gastroenterol*. 2017;24(6):301-304.
16. Karadsheh MF. Bloody Tears: A Rare Presentation of Munchausen Syndrome. *J Family Med Prim Care*. 2015;4(1):132. https://doi.org/10.4103/2249-4863.152271
17. Dua P, Pointdujour R, Reich I, Lazzaro DR, Shinder R. Orbital vicarious menstruation. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(2):e35-37. https://doi.org/10.1097/IOP.0b013e3182937527
18. Barat M, Kwedar SA. Ocular vicarious menstruation. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1988;25(5):254-255.
19. Ho VH, Wilson MW, Linder JS, Fleming JC, Haik BG. Bloody tears of unknown cause: case series and review of the literature. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2004;20(6):442-447. https://doi.org/10.1097/01.iop.0000143713.01616.cf
20. Ottovay E, Norn M. Occult haemolacria in females. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1991;69:544-546. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1991.tb02038.x
21. Norn MS. Microscopically and chemically detected haemolacria (bloody tears). *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1977;55:132-140. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1977.tb06102.x
22. Johansen BE, Bøge-Rasmussen T, Hansen MM, Norn M. Okkult haemolakri hos haematologiske patienter. Undersøgt med simpel kemisk stix-metode [Occult hemolacrima in hematological patients. Study using a simple stix method]. *Ugeskr Laeger*. 1980;142(5):319-320. (In Danish).
23. Albrechtsen HH, Norn MS. Conjunctivo-cytologic changes in response to intense physical activity. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1992;70(3):413-415. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1992.tb08589.x
24. Feder RS, Olsen TW, Prum BE Jr, Summers CG, Olson RJ, Williams RD, Musch DC. Comprehensive adult medical eye evaluation Preferred Practice Pattern guidelines. *Ophthalmology*. 2016;123(1):209-236. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.10.047
25. Ткаченко Б.И., Брин В.Б., Захаров Ю.М., Недоспасов В.О., Пятин В.Ф. Физиология человека. Compendium. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. Tkachenko BI, Brin VB, Zakharov YM, Nedospasov VO, Pyatin VF. *Fiziologiya cheloveka. Compendium* [Human physiology. Compendium]. M.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).
26. Heyrowsky K. Vicarious hemorrhage of conjunctivaand bloody tears. *Wien Klin Wochenschr*. 1947;59:702-704.
27. Calla PJ. Clinical assessment of bloody tears. *Clin Eye Vis Care*. 1997;9:197-201. https://doi.org/10.1016/s0953-4431(97)10016-9
28. Norn MS. Tear stix tests for leucocyte-esterase, nitrite, haemoglobin, and albumin in normals and in clinical series. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1989; 67(2):192-198. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.1989.tb00752.x
29. Самойлова А.В., Гунин А.Г., Силоров А.Е., Денисова Т.Г., Чернышов В.В., Смирнова Т.Л. Современные направления изучения этиологии и патогенеза эндометриоза (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2020;26(5):118-132. Samoilova AV, Gunin AG, Sidorov AE, Denisova TG, Chernyshov VV, Smirnova TL. Actual research trends in etiology and pathogenesis of endometriosis (a review). *Problemy reproduktsii*. 2020;26(5):118-132. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/repro202026051118

Поступила 27.12.2021
Received 27.12.2021
Принята к печати 21.03.2022
Accepted 21.03.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 55-62
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803155

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 55-62
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803155

Краткосрочные данные эффективности и безопасности применения препарата «Бролуцизумаб» при лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации на территории Российской Федерации

© А.Н. КУЛИКОВ[1], И.Р. ГАЗИЗОВА[2], Д.С. МАЛЬЦЕВ[1], А.Ю. МАЛАФЕЕВА[1], А.С. ВАСИЛЬЕВ[1], В.Р. ЖАЛИМОВА[1]

[1]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург, Россия;
[2]ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук», Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Проанализировать опыт применения препарата «Бролуцизумаб» у пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией с точки зрения краткосрочной эффективности и безопасности.

Материал и методы. В данное ретроспективное исследование вошло 154 пациента (51 мужчина и 103 женщины, средний возраст 73,9±8,1 года). Из 154 пациентов 97 (63,0%) ранее получали лечение каким-либо ингибитором ангиогенеза и были включены в исследование ввиду недостижения купирования активности заболевания. Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование и оптическую когерентную томографию на момент включения в исследование и во время каждого ежемесячного визита.

Результаты. Всего в двух центрах было выполнено 283 инъекции бролуцизумаба. При этом 49,4; 24,0; 20,1 и 6,5% пациентов получили одну, две, три и четыре инъекции соответственно. У пациентов обоих центров центральная толщина сетчатки статистически значимо снизилась: с 301±79 до 230±41 мкм ($p<0,05$) в центре ВМедА и с 418±102 до 217±50 мкм ($p<0,05$) в центре ИМЧ. Частота обнаружения субретинальной жидкости и жидкости под пигментным эпителием сетчатки также статистически значимо ($p<0,05$) снизилась в обоих центрах. Острота зрения в обоих центрах изменилась статистически незначимо ($p>0,05$). Был зарегистрирован 1 случай витреита легкой степени тяжести, купированный инстилляцией местного стероидного препарата.

Заключение. Как у лиц, ранее не получавших лечение ингибиторами ангиогенеза, так и у пациентов с активностью заболевания на фоне проводимой терапии показано существенное снижение активности заболевания. В рамках данного краткосрочного исследования мы можем оценить кумулятивный риск внутриглазного воспаления при применении препарата бролуцизумаб как 0,65%.

Ключевые слова: *возрастная макулярная дегенерация, оптическая когерентная томография, бролуцизумаб, анти-VEGF-терапия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Куликов А.Н. — e-mail: alexey.kulikov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5274-6993
Газизова И.Р. — e-mail: ilmiraufa88@gmail.com
Мальцев Д.С. — e-mail: glaz.med@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6598-3982
Малафеева А.Ю. — e-mail: anna.malafeeva.bma@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-9957-1804
Васильев А.С. — e-mail: shizolamp@gmail.com
Жалимова В.Р. — e-mail: valeria.zhalimova@yandex.ru
Автор, ответственный за переписку: Мальцев Д.С. — e-mail: glaz.med@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Куликов А.Н., Газизова И.Р., Мальцев Д.С., Малафеева А.Ю., Васильев А.С., Жалимова В.Р. Краткосрочные данные эффективности и безопасности применения препарата «Бролуцизумаб» при лечении неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации на территории Российской Федерации. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):55–62.
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803155

Short-term efficacy and safety of Brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Russian Federation

© A.N. KULIKOV[1], I.R. GAZIZOVA[2], D.S. MALTSEV[1], A.YU. MALAFEEVA[1], A.S. VASILYEV[1], V.R. ZHALIMOVA[1]

[1]S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;
[2]N.P. Bekhtereva Institute of the Human Brain of the Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

ABSTRACT

Purpose. To analyze the short-term efficacy and safety of Brolucizumab in the treatment of patients with neovascular age-related macular degeneration (nAMD).

Material and methods. This retrospective pilot study included 154 patients (51 males and 103 females, mean age 73.9±8.1 years). Among the 154 patients, 97 (63.0%) had previously been treated with anti-VEGF drugs and were included in this study due to continuing disease activity. All study patients underwent standard ophthalmological examination and optical coherence tomography at the initial visit as well as at each monthly visit.

Results. A total of 283 Brolucizumab injections were performed in two ophthalmic care centers. In total, 49.4%, 24.0%, 20.1%, 6.5% of patients received 1, 2, 3 and 4 injections, respectively. Central retinal thickness has significantly decreased from 301±79 to 230±41 μm ($p<0.05$) in the ophthalmic center of the Military Medical Academy (site 1), and from 418±102 to 217±50 μm ($p<0.05$) in the ophthalmic center of the Institute of the Human Brain (site 2). The prevalence of subretinal and sub-RPE fluid has decreased statistically significantly ($p<0.05$) in patients of both sites. Visual acuity has not changed significantly ($p>0.05$) in patients of both sites. One case of mild vitreitis was registered, it was successfully treated with topical steroids.

Conclusions. Both treatment-naive nAMD patients and those with the disease remaining active despite anti-VEGF therapy showed a significant decrease in disease activity. In this short-term study, the cumulative risk of intraocular inflammation associated with brolucizumab therapy amounted to 0.65%.

Keywords: *age-related macular degeneration, optical coherence tomography, brolucizumab, anti-VEGF therapy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kulikov A.N. — e-mail: alexey.kulikov@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-5274-6993
Gazizova I.R. — e-mail: ilmiraufa88@gmail.com
Maltsev D.S. — e-mail: glaz.med@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-6598-3982
Malafeeva A.Yu. — e-mail: anna.malafeeva.bma@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0001-9957-1804
Vasiliev A.S. — e-mail: shizolamp@gmail.com
Zhalimova V.R. — e-mail: valeria.zhalimova@yandex.ru
Corresponding author: Maltsev D.S. — e-mail: glaz.med@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kulikov AN, Gazizova IR, Maltsev DS, Malafeeva AYu, Vasilyev AS, Zhalimova VR. Short-term efficacy and safety of Brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration in the Russian Federation. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):55–62. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803155

С момента начала применения анти-VEGF-терапии для лечения неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации (нВМД) прошло более 15 лет. Введение в практику офтальмологов ингибиторов ангиогенеза значительно улучшило перспективы лечения нВМД. За эти годы сменилось несколько препаратов, но развитие данного направления с целью увеличения эффективности и продолжительности действия препарата по-прежнему играет большую роль. Все еще остается множество нерешенных вопросов. В частности, по-прежнему существуют проблемы недостаточного лечения, высокой нагрузки на пациента и систему здравоохранения из-за большого количества инъекций, необходимости в частых инъекциях препаратов.

Новым шагом, позволяющим приблизиться к решению этих проблем, стало внедрение в клиническую практику бролуцизумаба (Визкью, «Novartis Pharma AG»). Бролуцизумаб представляет собой одноцепочечный вариабельный фрагмент гуманизированного моноклонального антитела, с высокой аффинностью связывающийся с изоформами эндотелиального фактора роста сосудов А (VEGF-A) и предотвращающий связывание VEGF-A с его рецепторами VEGFR-1 и VEGFR-2 [1, 2].

В исследованиях II фазы OSPREY и III фазы HAWK и HARRIER оценивались эффективность и безопасность препарата бролуцизумаб в дозе 6 мг в сравнении с препаратом афлиберцепт в дозе 2 мг у пациентов с нВМД [3, 4]. В исследованиях HAWK и HARRIER бролуцизумаб применялся по следующей схеме: после загрузочной фазы, включавшей три инъекции с интервалом 4 нед, препарат вводили каждые 8 или 12 нед в зависимости от результата оценки активности заболевания; афлиберцепт назначали в соответствии с инструкцией по медицинскому применению: после загрузочной фазы, включавшей три инъекции с интервалом 4 нед, препарат вводился каждые 8 нед [4]. В исследованиях HAWK и HARRIER было установлено, что бролуцизумаб в дозе 6 мг не уступал препарату афлиберцепт по среднему значению максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) на 48-й неделе при меньшем количестве инъекций [4]. Значение МКОЗ, достигнутое к 48-й неделе при терапии препаратом бролуцизумаб (первичная конечная точка), сохранялось до 96-й недели. Более высокая эффективность препарата бролуцизумаб в отношении анатомических маркеров активности заболевания, таких как уменьшение толщины центральной зоны сетчатки, меньшая доля пациентов с наличием интраретинальной жидкости (ИРЖ) и/или субретинальной жидкости (СРЖ), жидкости под пигментным эпителием сетчатки (ПЭС), наблюдающаяся на 48-й неделе, подтверждалась на 96-й неделе [5].

Первое одобрение для клинического применения препарата бролуцизумаб в лечении нВМД было получено в октябре 2019 г. в США, в 2020 г. препарат был одобрен в Японии, Австралии, Швейцарии и Европейском Союзе. В конце 2020 г. бролуцизумаб

был одобрен по показанию нВМД и в России и поступил в клиническую практику летом 2021 г.

Изучение безопасности препарата — важная часть клинических исследований. По данным исследований HAWK и HARRIER, частота серьезных офтальмологических нежелательных явлений (НЯ) на 96-й неделе была <4%. Доля глаз, острота зрения в которых снизилась, по крайней мере, на 15 букв к 96-й неделе, была сравнима в группах, получавших бролуцизумаб и афлиберцепт: HAWK — 8,6% (бролуцизумаб 3 мг), 8,1% (бролуцизумаб 6 мг) и 7,4% (афлиберцепт 2 мг), p=0,5769 и p=0,7210 для сравнения препаратов бролуцизумаб 3 мг и афлиберцепт, а также для сравнения препаратов бролуцизумаб 6 мг и афлиберцепт соответственно; HARRIER — 7,1% (бролуцизумаб 6 мг) и 7,5% (афлиберцепт 2 мг), p=0,8377 [5]. Вопросы безопасности применения препарата бролуцизумаб остаются под пристальным вниманием в связи с репортированием в ходе исследований III фазы, постмаркетинговых исследований и реальной клинической практики о случаях внутриглазного воспаления (ВГВ), связанного с применением этого препарата.

Данные рандомизированных клинических исследований требуют подтверждения в реальной клинической практике, так как эффективность и безопасность нового препарата в этих условиях могут иметь отличия. Таким образом, целью данной работы было проанализировать имеющийся на данный момент опыт применения препарата бролуцизумаб на территории Российской Федерации. В силу относительно недавнего начала применения препарата в реальной клинической практике и небольших сроков наблюдения пациентов в данном исследовании мы проводили анализ с точки зрения краткосрочной (меньшей, чем принято клиническими исследованиями для оценки конечных точек, обычно на сроке 48—52 нед) эффективности и безопасности.

Материал и методы

Данное ретроспективное исследование было проведено на базе кафедры офтальмологии им. проф. В.В. Волкова Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Минобороны России (Центр 1) и ФГБУН «Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН» (Центр 2). Всего в исследование вошло 154 пациента (51 мужчина и 103 женщины, средний возраст 73,9±8,1 года). В данном проспективном интервенционном исследовании были проанализированы истории болезни, данные об остроте зрения и анатомические показатели состояния макулы у пациентов с нВМД, получавших интравитреальные инъекции (ИВИ) препарата бролуцизумаб в период с июля 2021 г. по февраль 2022 г. *Критериями включения* были диагноз нВМД с любым типом макулярной неоваскуляризации, затрагивающей фовеальную область, и выполнение минимум одной инъекции препарата бролуцизумаб. В исследование были включены пациенты с нВМД, ранее не получавшие лечения, а также пациенты, уже получавшие ИВИ анти-VEGF-препаратов по поводу нВМД, но демонстрирующие наличие какого-либо из видов жидкости. *Критериями исключения* были наличие иной сопутствующей ретинальной патологии (включая окклюзии вен сетчатки), снижение прозрачности оптических сред, способное повлиять на результаты оптической когерентной томографии (ОКТ), а также ВГВ в анамнезе. Все пациенты получили первые три инъекции бролуцизумаба с интервалом 1 мес. Пациенты, получившие больше трех инъекций (максимум четыре инъекции в рамках настоящего исследования), после третьей инъекции в зависимости от активности заболевания получали препарат в персонализированном режиме через 8 или 12 нед.

Все пациенты прошли стандартное офтальмологическое обследование и ОКТ на момент включения в исследование, а в дальнейшем — при каждом ежемесячном визите для контроля и/или выполнения очередной инъекции. В ходе офтальмологического обследования особое внимание уделяли выявлению признаков ВГВ в виде цитоза во влаге передней камеры, витреита и васкулита сосудов сетчатки. ОКТ проводили, применяя приборы Topcon 3D OCT-2000 («Topcon», Япония) и RTVue-XR («Optovue», США). Часть пациентов (Центр 1) получили дополнительное обследование с использованием сканирующей лазерной офтальмоскопии (F-10, «NIDEK», Япония) с целью оценки воспалительной реакции в стекловидном теле.

ОКТ включала получение макулярной карты с дальнейшим извлечением из нее показателей центральной толщины сетчатки (ЦТС). Кроме того, путем просмотра всех структурных сканов макулярной карты определяли наличие какого-либо из типов жидкости: жидкости под ПЭС, СРЖ или ИРЖ. ИРЖ определяли как наличие гипорефлективных округлых полостей в нейросенсорной сетчатке, по крайней мере, на одном кросс-секционном скане, СРЖ — как гипорефлективное пространство между нейросенсорной сетчаткой и ПЭС как минимум на одном кросс-секционном скане. Жидкость под ПЭС определяли как гипорефлективное пространство между мембраной Бруха и ПЭС.

Анализ данных по изменению ЦТС и остроты зрения для двух центров проводили раздельно. Анализ НЯ проводили для двух центров в рамках объединенного анализа. Для статистической обработки данных использовали программный пакет MedCalc 18.4.1 («MedCalc Software», Бельгия). Данные представлены как среднее±стандартное отклонение. Однофакторный дисперсионный анализ с повторениями использовали для оценки статистической значи-

мости различий остроты зрения до и после лечения. Статистическую значимость изменения частоты обнаружения ИРЖ, СРЖ и жидкости под ПЭС оценивали с помощью теста χ^2. Разницу считали статистически значимой при $p<0,05$.

Результаты

Из 154 пациентов 57 (37,0%) не имели истории лечения каким-либо ингибитором ангиогенеза, а 97 (63,0%) — ранее получали такую терапию и были включены в исследование ввиду недостижения полного купирования активности заболевания. Всего было выполнено 283 инъекции. При этом 49,4; 24,0; 20,1 и 6,5% пациентов получили одну, две, три и четыре инъекции соответственно. В обоих центрах пациенты до переключения на бролуцизумаб в качестве антиангиогенной терапии получали афлиберцепт: в Центре 1 — 9,4±5,5 инъекции за 17,3±6,1 мес (пациенты соблюдали режим *pro re nata*), в Центре 2 — 6,6±5,8 инъекции за 20,9±7,9 мес (среди всех пациентов соблюдали режим *pro re nata* 58,3% и имели нарушения режима 41,7%).

Таблица 1. **Функциональные и анатомические параметры после лечения препаратом бролуцизумаб в Центре 1**

Table 1. **Functional and anatomical characteristics after brolucizumab therapy at site 1**

Показатель	Исходно	К концу исследования
Острота зрения	0,49±0,28	0,54±0,32
ЦТС, мкм	301±79	230±41*
Наличие ИРЖ,%	29	12
Наличие СРЖ,%	90	42*
Наличие жидкости под ПЭС,%	80	36*

Примечание. Здесь и в табл. 2: * — изменения статистически значимы по сравнению с исходными значениями, $p<0,05$.

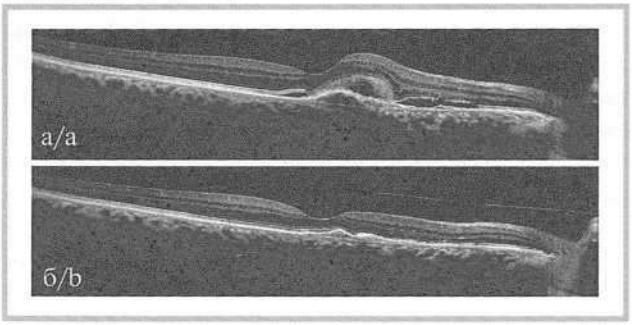


Рис. 1. **Репрезентативный пример анатомических изменений после одной инъекции препарата бролуцизумаб у пациента, ранее не получавшего ингибиторы ангиогенеза: активность заболевания по данным ОКТ на момент начала лечения (а) и через 1 мес после одной инъекции (б).**

Fig. 1. **Representative example of anatomical changes after one injection of brolucizumab in a patient who had not previously received anti-VEGF injections: disease activity on OCT at the start of treatment (a) and one months after one injection (b).**

Центр 1. Из 34 пациентов центра 13; 19 и 2 получили соответственно одну, две и три инъекции. Таким образом, всего было выполнено 57 инъекций **(табл. 1)**. Из 34 пациентов 10 ранее не получали лечение ингибиторами ангиогенеза **(рис. 1)** и 24 были пролечены ранее каким-либо из ингибиторов ангиогенеза **(рис. 2)**. За период исследования у 1 пациента был выявлен витреит легкой степени, обнаруженный через 1 нед после первой инъекции препарата бролуцизумаб и купированный инстилляцией местного стероидного препарата в течение 3 сут, после чего пациент продолжил лечение. Средняя острота зрения изменилась статистически незначимо с 0,49±0,28 до 0,54±0,32 ($p=0,69$).

Центр 2. Из 120 пациентов центра 63; 18; 29 и 10 получили соответственно одну, две, три и че-

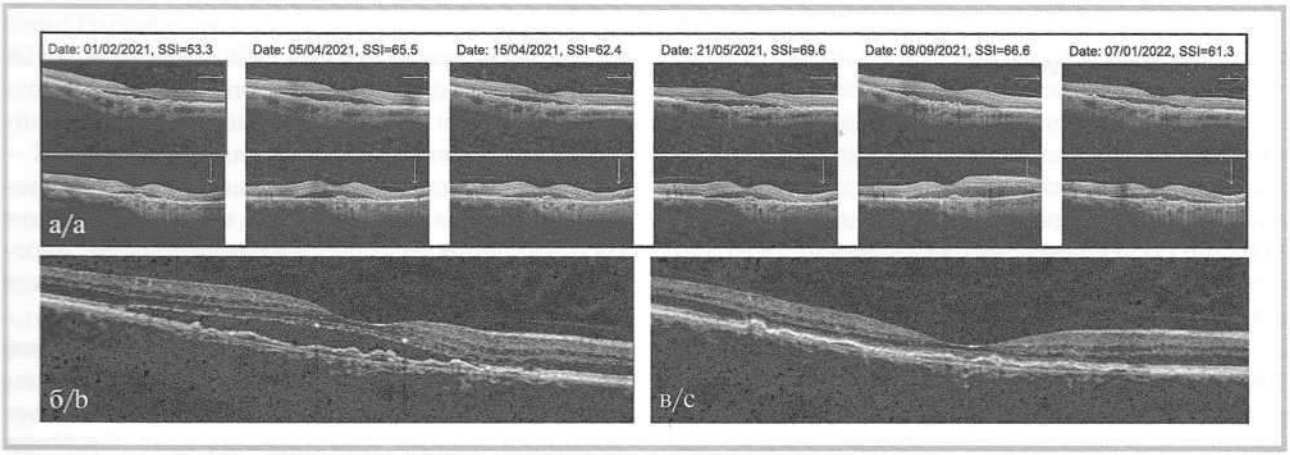


Рис. 2. **Репрезентативный пример анатомических изменений после одной инъекции препарата бролуцизумаб у пациента, ранее получавшего ингибиторы ангиогенеза: динамика изменений активности заболевания по данным ОКТ на фоне предшествующей антиангиогенной терапии (а); активность заболевания по данным ОКТ на момент начала лечения (б) и через 1 мес после одной инъекции (в).**

Fig. 2. **Representative example of anatomical changes after one injection of brolucizumab in a patient who had received anti-VEGF injections previously: changes in disease activity on OCT amid previous anti-VEGF therapy (a); disease activity on OCT at the start of treatment (b) and one months after one injection (c).**

Таблица 2. **Функциональные и анатомические параметры после лечения препаратом бролуцизумаб в Центре 2**

Table 2. **Functional and anatomical characteristics after brolucizumab therapy at site 2**

Показатель	Исходно	К концу исследования
Острота зрения	0,41±0,24	0,44±0,35
ЦТС, мкм	418±102	217±50*
Наличие ИРЖ, %	69	0*
Наличие СРЖ, %	23	0*
Наличие жидкости под ПЭС, %	79	12*

тыре инъекции. Таким образом, всего было выполнено 226 инъекций **(табл. 2)**. За период исследования не было выявлено НЯ, связанных с ВГВ. Средняя острота зрения изменилась статистически незначимо с 0,41±0,24 до 0,44±0,35 (p=0,77).

Обсуждение

В этом пилотном исследовании мы проанализировали краткосрочные данные об эффективности и безопасности применения препарата бролуцизумаб у пациентов с нВМД из числа первых пациентов на территории Российской Федерации, пролеченных этим препаратом. В связи с тем, что препарат относительно недавно появился в реальной клинической практике, мы смогли проанализировать пациентов, получивших преимущественно одну или две инъекции, реже — три или четыре.

Значительная часть включенных в это исследование пациентов имели признаки активности заболевания на фоне проводимой антиангиогенной терапии — наличие одного или нескольких типов жидкости. В целом эта работа показала высокую краткосрочную эффективность препарата бролуцизумаб в части подавления активности заболевания, отраженной в уменьшении пропорции пациентов с различными типами жидкости, детектируемыми по данным ОКТ. Положительная динамика анатомического статуса пациентов также нашла подтверждение в уменьшении ЦТС.

Бóльшая эффективность препарата бролуцизумаб, показанная в исследованиях HAWK и HARRIER, заключалась в меньшей на 31—41% доле пациентов с наличием СРЖ или ИРЖ на протяжении всего периода исследования (96 нед) и имела фармакологическую основу. Ключевым отличием молекулы препарата бролуцизумаб от предшествующих антиангиогенных препаратов является низкая молекулярная масса — около 27 кДа. Это в свою очередь позволяет создать высокую молярную концентрацию препарата в объеме инъекции, пропорционально уменьшению молекулярной массы (если молекулярная масса уменьшается, увеличивается количество молекул препарата и количество связываемых молекул VEGF). Другая важная особенность препарата с низкой молекулярной массой — способность лучше проникать через естественные биологические барьеры. Она связана с большей доступностью для молекул препарата мишени воздействия — неоваскулярной мембраны. Локализация неоваскуляризации при нВМД может быть различной, охватывая три анатомические зоны: пространство под ПЭС (неоваскуляризация первого типа), пространство под нейросенсорной сетчаткой (неоваскуляризация второго типа) и ткань сетчатки (неоваскуляризация третьего типа, или ретинальная ангиоматозная пролиферация). Чем дальше от стекловидной камеры находится неоваскуляризация, тем менее она доступна для действия антиангиогенного препарата. Эта закономерность прослеживается на примере эффективности предшествующих антиангиогенных препаратов. Так, ретинальная ангиоматозная пролиферация является одной из наиболее чувствительных к антиангиогенной терапии форм макулярной неоваскуляризации. Макулярная неоваскуляризация второго типа также высокочувствительна к антиангиогенной терапии. Одно из основных морфологических проявлений этих типов неоваскуляризации в виде ИРЖ также подвергается существенному регрессу на фоне антиангиогенной терапии. Макулярная неоваскуляризация первого типа и проявление ее активности в виде СРЖ и жидкости под ПЭС существенно менее чувствительны к антиангиогенной терапии в связи с тем, что она локализуется под ПЭС. С этим связана бóльшая устойчивость этих проявлений активности нВМД к антиангиогенной терапии. Однако небольшая молекула препарата бролуцизумаб легче проникает через нейросенсорную сетчатку и под ПЭС. Этим достигается большая концентрация препарата в соответствующих анатомических зонах и обеспечивается высокая эффективность, которая отражается в более полном подавлении различных типов жидкости.

В данном исследовании анализ был проведен для двух центров и включил в общей сложности 154 глаза и 283 инъекции. Из-за различий в методах обследования, в частности в связи с использованием разных моделей оптических когерентных томографов и раздельным анализом наличия различных видов жидкости, мы не смогли провести общий анализ эффективности в этой когорте. Однако даже раздельный анализ для данных центров показал существенное уменьшение пропорции глаз с различными типами жидкости, несмотря на ограниченное количество выполненных в каждом центре инъекций. Эти изменения также нашли отражение в статистически значимом уменьшении ЦТС среди пациентов каждого центра. Однако, несмотря на существенное анатомическое улучшение, функциональный статус пациентов статистически значимо не изменился. Этот факт может быть объяснен коротким периодом наблюдения и малым количеством выполненных инъекций, а с другой стороны — большой до-

лей пациентов с активностью заболевания на фоне проводимой терапии. Таким образом, у пациентов, которые ранее получали антиангиогенную терапию без полного подавления активности заболевания, мы, как это следует из ряда работ, можем ожидать негативных анатомических изменений в фовеа, препятствующих функциональному улучшению [6—9]. Тем не менее мы можем предполагать, что пролонгированная терапия с полным подавлением активности заболевания может способствовать функциональной прибавке и у этих пациентов.

Следующим важным вопросом является анализ безопасности препарата бролуцизумаб. В исследованиях HAWK и HARRIER частота серьезных офтальмологических НЯ на 96-й неделе составила менее 4%. ВГВ у пациентов, получавших бролуцизумаб в дозе 6 мг, было выявлено в 4,4% случаев. Анализ баз данных IRIS (n=10 654) и Komodo Healthcare Map (n=11 161) позволил получить информацию по частоте НЯ, связанных с ВГВ, в реальной клинической практике. Частота развития всех форм ВГВ (включая васкулит и/или окклюзию сосудов) составила 2,39% (IRIS) и 2,4% (Komodo Healthcare Map), васкулита и/или окклюзии сосудов сетчатки — 0,55% (IRIS) и 0,56% (Komodo Healthcare Map).

По данным нашего анализа 154 пациентов, не было выявлено однозначных явлений ВГВ, за исключением 1 случая витреита, купированного местными стероидными препаратами. Таким образом, рассматривая этот случай, мы можем указать частоту ВГВ как 0,65%.

Анализ баз данных IRIS и Komodo Healthcare Map показал, что существенным фактором риска развития ВГВ при терапии препаратом бролуцизумаб является наличие в анамнезе ретинальных венозных окклюзий и любых видов ВГВ [9]. Опираясь на эти данные, мы не назначали таким пациентам бролуцизумаб.

Это исследование является пилотным и имеет существенное количество ограничений. Во-первых, участники исследования в среднем получили небольшое количество инъекций, и нельзя полностью экстраполировать эти данные на клиническую практику в случае применения препарата в течение длительного периода. Во-вторых, пациенты получили различное количество инъекций — от одной до четырех, что может вести к не вполне корректной оценке его клинической эффективности и безопасности. В-третьих, из-за ретроспективного характера исследования мы не смогли объединить данные двух центров для анализа эффективности из-за использования различных оптических когерентных томографов и оценки активности заболевания, выполненной разными специалистами. Тем не менее объединенный анализ безопасности может считаться адекватным.

Заключение

В данном исследовании в рамках лечения первых на территории Российской Федерации пациентов с нВМД с помощью ИВИ препарата бролуцизумаб мы смогли продемонстрировать высокие показатели эффективности и обнадеживающие показатели безопасности этого препарата. Как у ранее не получавших терапию ингибиторами ангиогенеза, так и у пациентов с активностью заболевания на фоне проводимой терапии показано существенное анатомическое улучшение в части проявлений различных типов жидкости и уменьшения ЦТС, однако без статистически значимой функциональной прибавки. Мы не столкнулись с явлениями ВГВ, за исключением 1 случая витреита, купированного инстилляциями глюкокортикоидов, и можем оценить кумулятивный риск ВГВ в рамках данного краткосрочного исследования как 0,65%.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: И.Г., Д.М., А.К.
Сбор и обработка материала: Д.М., И.Г., А.М., А.В., В.Ж.
Написание текста: Д.М., И.Г., А.К.
Редактирование: Д.М., А.К.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Novartis Pharmaceuticals. Beovu 120 mg/ml solution for injection in prefilled syringe — Summary of Product Characteristics. 2020. Accessed November 30, 2020. www.ema.europa.eu/en/documents/ product-information/beovu-epar-product-information_en.pdf
2. Инструкция по применению лекарственного препарата Визкью (раствор для внутриглазного введения) с учетом изменений 1, 2. Регистрационное удостоверение ЛП-006598 от 24.11.20 (переоформлено 25.05.21). Instructions for use of the medicinal product Visque (solution for intraocular administration), taking into account changes 1, 2. Registration certificate LP-006598 dated 11/24/2020 (reissued on 05/25/2021). (In Russ.).
3. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, Singerman L. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017;124(9):1296-1304. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.03.057
4. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, 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.
5. Dugel PU, Singh RP, Koh A, Ogura Y, Weissgerber G, Gedif K, Jaffe GJ, Tadayoni R, Schmidt-Erfurth U, Holz FG. HAWK and HARRIER: Ninety-Six-Week Outcomes from the Phase 3 Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2021;128(1):89-99. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2020.06.028

Жидкость может подвергать опасности зрение пациентов с ДМО[1,2*]



Контроль жидкости может способствовать сохранению зрения[2,3]

- Накопление ИРЖ и СРЖ может привести к нарушению структуры сетчатки и снижению зрительной функции[1]
- Улучшению зрения может способствовать терапия, обеспечивающая функциональный и анатомический результат[4,5]
- Лучшая приверженность к терапии начинается с понимания пациентами важности роли регулярных инъекций для резорбции жидкости и улучшения зрения[3,6,7]

ДМО - диабетический макулярный отек, ИРЖ - интраретинальная жидкость, СРЖ - субретинальная жидкость.

1. Sophie R, Lu N, Campochiaro PA. Predictors of functional and anatomic outcomes in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. ***Ophthalmology***. 2015;122(7):1395-1401. **2.** Sadda SR, Campbell J, Dugel PU, et al. Relationship between duration and extent of oedema and visual acuity outcome with ranibizumab in diabetic macular oedema: a post hoc analysis of Protocol I data. ***Eye (Lond)***. 2020;34(3):480-490. **3.** Penaud B, Fajnkuchen F, Levy O, et al. Relationship between visual outcomes andretinal fluid resorption in patients with diabetic macular edema treated with ranibizumab. ***J Fr Ophtalmol***. 2017;40:839-843. **4.** Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. ***Ophthalmology***. 2011;118(4):615-625. **5.** Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. ***Ophthalmology***. 2010;117(6):1064-1077. **6.** Gale R, Scanlon PH, Evans M, et al. Action on diabetic macular oedema: achieving optimal patient management in treating visual impairment due to diabetic eye disease. ***Eye (Lond)***. 2017;31(S1):S1-S20. **7.** Habib AE, Abdel-Kader AA, Eissa IM, Awadein A. Adherence to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs in diabetic macular edema in an Egyptian population: a health belief model. ***Curr Eye Res***. 2019;44(3):303-310.

Только для медицинских и фармацевтических работников. Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических выставок, семинаров, конференций и иных подобных мероприятий.

Материал подготовлен при поддержке ООО «Новартис Фарма».

ООО «Новартис Фарма», 123215, г. Москва, Ленинградский пр-кт, д. 70.
Тел.: +7 (495) 967-12-70; факс +7 (495) 967-12-68;
www.novartis.ru

420510/VSI/ALL/03.22/0

Обсудите с вашими пациентами роль жидкости в ДМО

6. Харакозов А.С., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Предикторы функционального результата антиангиогенной терапии влажной формы возрастной макулярной дегенерации. *Офтальмологические ведомости*. 2020;13(4):7-13.
Kharakozov AS, Kulikov AN, Maltsev DS. Predictors of functional outcome of antiangiogenic therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology Journal = Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2020;13(4):7-13. (In Russ.).

7. Wickremasinghe SS, Janakan V, Sandhu SS, Amirul-Islam FM, Abedi F, Guymer RH. Implication of recurrent or retained fluid on optical coherence tomography for visual acuity during active treatment of neovascular age-related macular degeneration with a treat and extend protocol. *Retina*. 2016; 36(7):1331-1339.
https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000902

8. Харакозов А.С., Куликов А.Н., Мальцев Д.С. Влияние перерыва антиангиогенной терапии на анатомо-функциональный статус пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией. *Офтальмологические ведомости*. 2021;14(1):35-42.
Kharakozov AS, Kulikov AN, Maltsev DS. Effects of treatment interruption on anatomical and functional status of eyes with neovascular age-related macular degeneration receiving anti-VEGF therapy. *Ophthalmology Journal = Oftal'mologicheskiye vedomosti*. 2021;14(1):35-42. (In Russ.).

9. Khanani AM, Zarbin MA, Barakat MR, Albini TA, Kaiser PK, B G, Agashivala N, Yu JS, Wykoff CC, MacCumber MW. Safety Outcomes of Brolucizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results From the IRIS Registry and Healthcare Map. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(1):20-28.
https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2021.4585

Поступила 14.03.2022
Received 14.03.2022
Принята к печати 28.04.2022
Accepted 28.04.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 63-67
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803163

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 63-67
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803163

Дисфункциональный слезный синдром на фоне COVID-19 как показатель тяжести ишемии органа зрения

© М.С. КАСЫМОВА[1], М.М. ИМИНОВА[2]

[1]Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Ташкент, Узбекистан;
[2]Республиканская клиническая офтальмологическая больница, Ташкент, Узбекистан

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка уровня выработки слезной жидкости у пациентов, страдающих COVID-19, в момент манифестации заболевания.

Материал и методы. Были обследованы 112 пациентов (224 глаза) с COVID-19 без офтальмологической патологии на момент манифестации заболевания. Все больные были разделены на две группы в зависимости от наличия сопутствующих соматических заболеваний либо их отсутствия, также была создана контрольная группа — пациенты, не болеющие COVID-19. Для изучения особенностей работы слезопродуцирующего аппарата органа зрения, помимо комплексного офтальмологического обследования, применяли пробы Ширмера (1 и 2).

Результаты. Анализ результатов исследования выявил, что угнетение продукции слезной жидкости коррелирует с недостаточной оксигенацией тканей органа зрения вне зависимости от коморбидного фона пациента. Активная оксигенотерапия, проводимая при тяжелом течении заболевания, еще больше усугубляет процесс на глазной поверхности.

Заключение. Угнетение продукции слезной жидкости, наблюдаемое в разгар заболевания у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19, коррелирует с показателями сатурации крови и коэффициентом ишемии, что позволяет нам рассматривать данный показатель (уровень продукции слезной жидкости) как критерий тяжести ишемии органа зрения.

Ключевые слова: *коронавирус, COVID-19, глаз, орган зрения, дисфункция слезной жидкости.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Касымова М.С. — e-mail: kms67@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0474-1036
Иминова М.М. — e-mail: ewonova89@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2216-3524
Автор, ответственный за переписку: Иминова М.М. — e-mail: ewonova89@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Касымова М.С., Иминова М.М. Дисфункциональный слезный синдром на фоне COVID-19 как показатель тяжести ишемии органа зрения. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):63–67. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803163

Lacrimal dysfunction syndrome in patients with COVID-19 as an indicator of the severity of ocular ischemia

© M.S. KASYMOVA[1], M.M. IMINOVA[2]

[1]Center for the Development of Professional Qualification of Medical Workers, Tashkent, Uzbekistan;
[2]Republican Clinical Ophthalmological Hospital, Tashkent, Uzbekistan

ABSTRACT

Purpose. To assess the state of lacrimal function of the organ of vision in patients suffering from COVID-19 at the time of manifestation of the disease.

Material and methods. The study included 112 (224 eyes) patients without concurrent ophthalmic pathologies suffering from COVID-19 infection, they were examined at the time of manifestation of the disease. Study patients were divided into two groups depending on the presence or absence of concomitant somatic diseases. In addition to a comprehensive ophthalmological examination, all patients underwent Schirmer's test (I and II) to measure tear production rate.

Results. Analysis of the results of the study revealed that impaired tear production correlates with insufficient oxygenation of ocular tissues, regardless of patient's comorbid background. Active oxygen therapy performed in severe cases of the disease further exacerbates the process on the ocular surface.

Conclusion. The decrease in tear production observed at the height of the COVID-19 disease in patients with severe and moderately severe course correlates with indicators of blood saturation and index of ischemia, allowing this parameter — the rate of tear production — to be considered as a criterion for the severity of ocular ischemia.

Keywords: *coronavirus, COVID-19, eye, organ of vision, lacrimal dysfunction.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kasymova M.S. — e-mail: kms67@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-0474-1036
Iminova M.M. — e-mail: ewonova89@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-2216-3524
Corresponding author: Iminova M.M. — e-mail: ewonova89@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kasymova MS, Iminova MM. Lacrimal dysfunction syndrome in patients with COVID-19 as an indicator of the severity of ocular ischemia. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):63–67. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803163

Появление новой коронавирусной инфекции COVID-19 поставило перед специалистами здравоохранения задачи, связанные с быстрой диагностикой и оказанием медицинской помощи больным. В настоящее время сведений об эпидемиологии, клинических особенностях, профилактике и лечении этого заболевания недостаточно [1]. Клиническая картина варьирует от легкой (81%) до крайне тяжелой (5%) степени заболевания. Группа бразильских ученых сообщает о выявлении вирусной рибонуклеиновой кислоты (РНК) SARS-CoV-2 в сетчатке у 14 погибших больных с подтвержденным диагнозом COVID-19 [2]. В литературе имеются описания наблюдений [3], в которых поражение конъюнктивы стало первым симптомом COVID-19, причем вирус в конъюнктиве пациентов был обнаружен при отсутствии на тот момент признаков конъюнктивита. Вопрос о том, служит ли конъюнктива входными воротами для SARS-CoV-2 или нет, остается дискуссионным, так как мнения расходятся, и требует дальнейшего изучения.

По данным литературы, выявлено немало случаев различных поражений органа зрения при COVID-19. Наиболее часто диагностировали конъюнктивиты (от 0,8 до 5% случаев), хемоз конъюнктивы, слезотечение и нарушение слезопродукции. Реже отмечали боль в глазу, ощущение инородного тела, зуд. Ряд авторов наблюдали ситуации, когда гиперемия конъюнктивы предшествовала развитию пневмонии [4—6]. Согласно данным нескольких исследований, помимо конъюнктивита у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию, могут наблюдаться симптомы переднего увеита, хориоидита с отслойкой сетчатки, неврита зрительного нерва и васкулита сетчатки [7—11]. Однако все эти проявления могут осложняться нарушением продукции слезной жидкости.

Цель исследования — оценка уровня продукции слезной жидкости у больных COVID-19 в момент манифестации заболевания.

Материал и методы

Результаты клинико-функциональных исследований базировались на анализе данных 112 пациентов (224 глаза), находившихся в специализированной многопрофильной клинике для лечения коронавирусных больных «Зангиота №1» с подтвержденным диагнозом COVID-19 в период манифестации заболевания. Возраст пациентов варьировал от 24 до 75 лет. Исследование проводилось в отделениях реанимации и интенсивной терапии и отделении для больных со среднетяжелым течением заболевания. Средняя продолжительность госпитализации составила 15,5 дня. *Критериями включения* в исследование были наличие COVID-19 в период манифестации — на 5-й день с момента появления первых симптомов, тяжелое и среднетяжелое течение заболевания, отсутствие офтальмологической патологии.

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, сопоставимых по возрасту и полу с пациентами основной группы.

Методы исследования включали в себя общеклинические (общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, измерение уровня сатурации артериальной крови, гемостазиограмма) и офтальмологические.

Для оценки тяжести глазного ишемического синдрома вычислялся коэффициент ишемии с помощью цветового допплеровского картирования (ЦДК). Производилась регистрация гемодинамических изменений в магистральных сосудах органа зрения, таких как глазная артерия (ГА) и внутренняя сонная артерия (ВСА). Оценивались параметры кровообращения — пиковая систолическая скорость, конечная диастолическая скорость, резистивный индекс, пульсационный индекс, коэффициент ишемии. Для получения информации о состоянии проксимальной и дистальной сосудистой системы исследуемого сосуда определяли индекс резистентности (RI) по формуле:

$$RI = (V_{sist} - V_{diast})/V_{sist},$$

где V_{sist} — пиковая систолическая скорость, V_{diast} — конечная диастолическая скорость кровотока.

Расчет коэффициента ишемии (КИ) проводился по формуле:

$$КИ = RI_{ГА}/RI_{ВСА}.$$

В норме данный показатель находится в пределах от 0,96 до 1,5 [12].

Всем исследуемым для определения уровня продукции слезной жидкости проводили пробу Ширмера 1 (общий объем слезопродукции) и пробу Ширмера 2 (базовая секреция, после инстилляции местного анестетика).

В соответствии с «Временными методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Республики Узбекистан по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции» больные получали симптоматическую, иммуномодулирующую, противовирусную, антикоагулянтную, профилактическую антибактериальную терапию и оксигенацию по показаниям.

Результаты и обсуждение

При анализе гендерного и возрастного состава выявлено, что мужчин было 76 (57,5%), женщин — 36 (42,5%), средний возраст составил 56,9±3,0 года. Вирус SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции обнаружен у 112 (100%) пациентов. Больные были разделены на две основные группы в зависимости от наличия сопутствующих соматических заболеваний. В 1-ю группу вошли 56 пациентов с сахарным диабетом (СД), гипертонической болезнью, во 2-ю группу — 56 пациентов без сопутствующих заболеваний. Контрольную группу составили 20 здоровых лиц (40 глаз). В 1-й группе у 21 (37,5%) пациента в анамнезе была артериальная гипертензия (АГ), у 16 (28,5%) — СД 2-го типа; АГ в сочетании с СД была у 19 (33,9%) человек **(табл. 1)**.

При оценке продукции слезной жидкости у пациентов обеих групп было выявлено стойкое значимое ее угнетение, у пациентов 1-й группы показатели пробы Ширмера 1 в среднем составили 5,6±1,2 мм (максимальное снижение до 3 мм), а пробы Ширмера 2 — 4,5±1,5 мм (максимальное снижение 1 мм); во 2-й группе показатели пробы Ширмера 1 составили 6,9±1,6 мм и пробы Ширмера 2 — 4,8±1,5 мм ($p<0,05$ по t-критерию).

Был проведен сравнительный корреляционный анализ между показателями сатурации и пробой Ширмера у пациентов обеих групп. У пациентов 1-й группы выявлена значимая сильная корреляция между показателями сатурации и пробой Ширмера ($r=0,84$; $p<0,05$; **табл. 2)**, во 2-й группе — средняя ($r=0,68$; $p<0,05$; **табл. 3)**.

В **табл. 2 и 3** отмечено наличие сильной прямой корреляционной связи между показателями сатурации и снижением уровня продукции слезы у пациентов 1-й группы при как тяжелом, так и среднетяжелом течении болезни, и средней корреляционной связи между этими показателями у пациентов 2-й группы. Все вышеперечисленное может указывать на то, что угнетение выработки слезной жидкости коррелирует с недостаточной перфузией или оксигенацией тканей органа зрения вне зависимости от коморбидного фона пациента. Активная респираторная поддержка, применяемая при дыхательной недостаточности и способствующая испарению и разрушению слезной пленки, может еще больше усугублять этот процесс.

Пациентам было проведено ЦДК. При анализе гемодинамических данных 1-й группы для ГА были получены следующие показатели: пиковая систолическая скорость регистрировалось в пределах 33,87±3,9 см/с, конечная диастолическая скорость данной артерии — 7,4±0,5 см/с. RI фиксировался в пределах 0,71±0,09. При анализе гемодинамических данных ВСА были получены следующие показатели: пиковая систолическая скорость — 51,2±2,3 см/с, конечная диастолическая скорость — 14,8±2,1 см/с. RI фиксировался в пределах 0,79±0,03. КИ в среднем составил 0,89±0,01.

Таблица 1. **Сопутствующие заболевания у пациентов 1-й группы с COVID-19**

Table 1. **Comorbidities in COVID-19 patients of group 1**

Вид нозологии	Число пациентов, *n* (%)		
	всего	тяжелое течение COVID-19	среднетяжелое течение COVID-19
АГ	21 (37,5)	10 (17,9)	11 (19,6)
СД 2-го типа	16 (28,6)	9 (16,1)	7 (12,5)
АГ + СД	19 (33,9)	10 (17,9)	9 (16,1)
Всего	56 (100)	29 (51,8)	27 (48,2)

Таблица 2. **Корреляция между показателями сатурации и слезопродукции у пациентов 1-й группы**

Table 2. **Correlations between saturation and tear production in group 1 patients**

Степень тяжести	Сатурация SpO_2,%	Число пациентов, *n* (%)	Проба Ширмера 1, мм	Проба Ширмера 2, мм
Тяжелая	88,3±3,0*	25 (44,6)	3,5±0,8*	2,1±1,0
Средняя	93,4±1,2**	31 (55,3)	5,7±1,2**	5,1±1,5
Группа контроля	99,5±2,1	20 (100)	18,8±2,5	12,2±1,2

Примечание. * — $r=0,99$ ($p<0,05$); ** — $r=0,84$ ($p<0,05$).

Таблица 3. **Корреляция между показателями сатурации и слезопродукции у пациентов 2-й группы**

Table 3. **Correlations between saturation and tear production in group 2 patients**

Степень тяжести	Сатурация SpO_2, %	Число пациентов, *n* (%)	Проба Ширмера 1, мм	Проба Ширмера 2, мм
Тяжелая	88,9±2,4*	19 (33,9)	4,9±1,1*	2,3±1,1
Средняя	93,5±1,2**	37 (66)	7,5±2,1**	5,5±2,0
Группа контроля	99,5±2,1	20 (100)	18,8±2,5	12,2±1,2

Примечание. * — $r=0,68$ ($p<0,05$); ** — $r=0,59$ ($p<0,05$).

Пациентам 2-й группы также было проведено ЦДК. При анализе гемодинамических данных ГА были получены следующие показатели: пиковая систолическая скорость — в пределах 34,01±4,1 см/с, конечная диастолическая скорость данной артерии — 7,2±0,6 см/с. RI фиксировался в пределах 0,72±0,09. При анализе гемодинамических данных ВСА были получены следующие показатели: пиковая систолическая скорость — 52,4±1,8 см/с, конечная диастолическая скорость — 15,1±1,9 см/с. RI фиксировался в пределах 0,81±0,03. КИ в среднем составил 0,88±0,03.

У пациентов 1-й и 2-й групп был проведен сравнительный корреляционный анализ между показателями КИ (0,89±0,01 и 0,88±0,03 соответственно) и слезопродуктивной функции на основании пробы Ширмера 1 (5,6±1,2 и 6,9±1,6 мм соответственно; **рис. 1** и **2**). Анализ показал наличие прямой сильной корреляционной связи между данными показателями: 1-я группа — коэффициент корреляции (r) равен 0,903, связь между исследуемыми признаками прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока весьма высокая, зависимость признаков статистически значима (p=0,00012); 2-я группа — r=0,774, связь между исследуемыми признаками прямая, теснота (сила) связи по шкале Чеддока высокая, зависимость признаков статистически значима (p=0,0000014).

По данным приведенных на **рис. 1** и **2** графиков зависимости (по оси абсцисс — КИ, по оси ординат — показатели продукции слезной жидкости по данным пробы Шимера 1) видно, что усугубление ишемии (в данном случае — КИ) приводит к угнетению объема выработки слезы. Нами не проводилась оценка влияния лекарственной терапии, которую получали пациенты с коронавирусной инфекцией, на уровень выработки слезной жидкости, поэтому нельзя оставлять без внимания вероятность лекарственно-индуцированного нарушения.

Заключение

Угнетение объема выработки слезной жидкости, наблюдаемое в разгар заболевания у пациентов с тяжелым и среднетяжелым течением COVID-19, коррелирует с показателями сатурации крови и КИ, что позволяет нам рассматривать данный показатель (уровень продукции слезной жидкости) как критерий тяжести ишемии органа зрения.

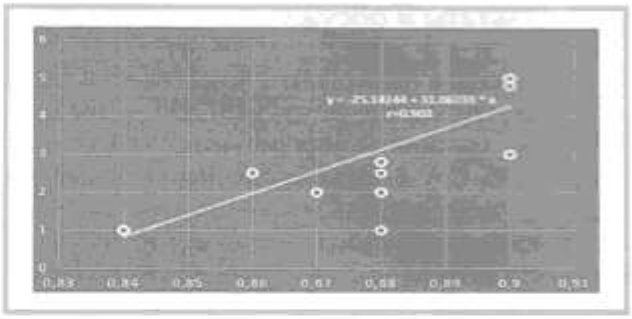


***Рис. 1.* График зависимости между показателями КИ и слезопродукции у пациентов 1-й группы.**

По оси абсцисс — КИ, по оси ординат — показатели слезопродукции по данным пробы Ширмера 1.

***Fig. 1.* Graph of the relationship between the index of ischemia and tear production rate in patients of group 1.**

Horizontal axis — index of ischemia, vertical axis — rate of tear production by Schirmer's test I.

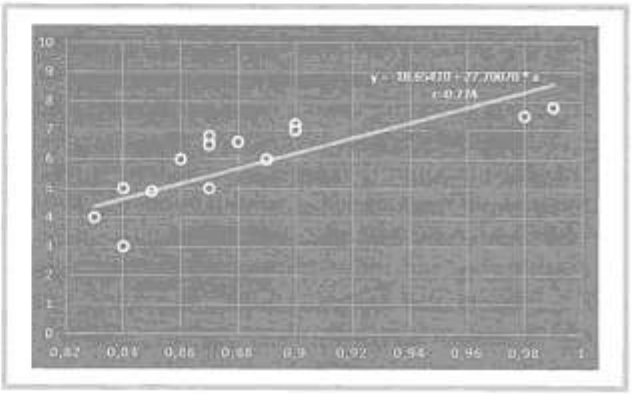


***Рис. 2.* График зависимости между показателями КИ и слезопродукции у пациентов 2-й группы.**

По оси абсцисс — КИ, по оси ординат — показатели слезопродукции по данным пробы Ширмера 1.

***Fig. 2.* Graph of the relationship between the index of ischemia and tear production rate in patients of group 2.**

Horizontal axis — index of ischemia, vertical axis — rate of tear production by Schirmer's test I.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: М.К.
Сбор и обработка материала: М.И.
Статистическая обработка данных: М.И.
Написание текста: М.И.
Редактирование: М.К.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Временные методические рекомендации, профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 12 (21.09.2021) (Электронный ресурс). Дата обращения: 21.09.2021. Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19) Version 12 (21.09.2021) (Electronic resource). Access date: 21.09.2021 (In Russ.). https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/075/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V12.pdf
2. Doherty MJ. Ocular manifestations of feline infectious peritonitis. *J Am Vet Med Assoc.* 1971;159(4):417-424.
3. Marinho P, Marcos A, Romano A, et al. Retinal findings in patients with COVID-19. *Lancet.* 2020;395(10237):1610. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31014-X
4. Рябцева А.А., Гришина Е.Е., Андрюхина О.М., Коврижкина А.А., Андрюхина А.С. Состояние органа зрения у пациентов, перенесших но-

вую коронавирусную инфекцию. *Альманах клинической медицины*. 2020;48(S1):20-26.
Ryabtseva AA, Grishina EE, Andryukhina OM, Kovrizhkina AA, Andryukhina AS. The eye status in patients after new coronavirus infection. *Almanac of Clinical Medicine = Al'manakh klinicheskoy meditsiny*. 2020;48(S1):20-26. (In Russ.).
https://doi.org/10.18786/2072-0505-2020-48-032

5. Курышева Н.И. Особенности оказания офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(3):106-114.
Kurysheva NI. Providing eye care during the COVID-19 pandemic. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(3):106-114. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2021137031106

6. Бабушкин А.Э., Саитова Г.Р., Матюхина Е.Н. Вирусный конъюнктивит как первый признак коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2022;138(1):52-56.
Babushkin AE, Saitova GR, Matyukhina EN. Viral conjunctivitis as the first sign of COVID-19 infection (clinical observation). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(1):52-56. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma202213801152

7. Мусаев Галбинур П.И., Акберова С.И., Гусева Т.С. и др. Влияние актипола на уровень интерферона в слезной жидкости (клинико-лабораторные исследования). *Вестник офтальмологии*. 2001;117(6):33-35.
Musaev Galbinur PI, Akberova SI, Guseva TS, et al. The effect of actipol on the level of interferon in the lacrimal fluid (clinical and laboratory studies). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2001;117(6):33-35. (In Russ.).

8. Майчук Д.Ю., Атлас С.Н., Лошкарева А.О. Глазные проявления коронавирусной инфекции COVID-19 (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2020;136(4):118-123.
Maychuk DYu, Atlas SN, Loshkareva AO. Ocular manifestations of coronavirus infection COVID-19 (clinical observation). *The Russian Annals of Ophthalmology= Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(4):118-123. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2020136041118

9. Yashavantha Rao HC, Jayabaskaran C. The emergence of a novel coronavirus (SARS-CoV-2) disease and their neuroinvasive propensity may affect in COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2020;92(7):786-790.
https://doi.org/10.1002/jmv.25918

10. Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss H-P, Berneking L, et al. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(5):721-725.
https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1770301

11. Seah I, Agrawal R. Can the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Affect the Eyes? A Review of Coronaviruses and Ocular Implications in Humans and Animals. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020;28(3):391-395.
https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1738501

12. Касымова М.С., Махкамова Д.К., Хамраева Г.Х. Особенности течения глазного ишемического синдрома при хронической цереброваскулярной ишемии. *Офтальмология*. 2013;3(10):63-67.
Kasimova MS, Makhkamova DK, Hamraeva GH. Peculiarities of the course of ocular ischemic syndrome in chronic cerebrovascular ischemia. *Oftal'mologiya*. 2013;3(10):63-67. (In Russ.).

Поступила 10.03.2022
Received 10.03.2022
Принята к печати 21.04.2022
Accepted 21.04.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 68-72
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803168

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 68-72
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803168

Генно-инженерные биологические препараты в лечении увеита при анкилозирующем спондилите (клинические наблюдения)

© И.Ю. РАЗУМОВА[1], А.А. ГОДЗЕНКО[2]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье представлены описания клинических случаев, свидетельствующих об эффективности некоторых генно-инженерных биологических препаратов в отношении купирования и предотвращения атак увеита у больных анкилозирующим спондилитом. Обсуждается возможность применения ингибиторов фактора некроза опухоли α, а также ингибиторов интерлейкина-17 для лечения увеита при анкилозирующем спондилите.

Ключевые слова: *увеит, анкилозирующий спондилит, ингибиторы фактора некроза опухоли α, ингибиторы интерлейкина-17.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Разумова И.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-2982-7418
Годзенко А.А. — https://orcid.org/0000-0002-5493-6045
Автор, ответственный за переписку: Разумова И.Ю. — e-mail: torazumova@gmail.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Разумова И.Ю., Годзенко А.А. Генно-инженерные биологические препараты в лечении увеита при анкилозирующем спондилите (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):68–72. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803168

Genetically engineered biological agents in the treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis (clinical observations)

© I.YU. RAZUMOVA[1], A.A. GODZENKO[2]

[1]Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;
[2]Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article describes clinical cases with effective use of some genetically engineered biological agents for arresting and preventing uveitis attacks, and discusses the potential usage of tumor necrosis factor (TNF)-alpha inhibitors and interleukin-17 inhibitors in the treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis.

Keywords: *uveitis, ankylosing spondylitis, TNF-alpha inhibitors, IL17-inhibitors.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Razumova I.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-2982-7418
Godzenko A.A. — https://orcid.org/0000-0002-5493-6045
Corresponding author: Razumova I.Yu. — e-mail: torazumova@gmail.com

TO CITE THIS ARTICLE:
Razumova IYu, Godzenko AA. Genetically engineered biological agents in the treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis (clinical observations). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):68–72. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803168

Анкилозирующий спондилит (АС) — хроническое системное воспалительное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся преимущественным поражением позвоночника (спондилит), крестцово-подвздошных суставов (КПС; сакроилиит) с частым вовлечением энтезисов (энтезит) и периферических суставов (артрит) [1].

Увеит — наиболее часто встречающееся и клинически значимое экстраартикулярное проявление АС, развивающееся примерно в 20—40% случаев за-

болевания и составляющее более 50% в структуре всех внесуставных проявлений АС [2, 3]. Увеит при АС, как правило, ассоциирован с носительством антигена гистосовместимости HLA-B27 и чаще возникает у мужчин молодого возраста [4].

В большинстве случаев увеит манифестирует в первые 10 лет болезни, однако у части пациентов может задолго предшествовать первым проявлениям АС или возникать на фоне малосимптомно протекающего АС [5—8].

В настоящее время группой экспертов Международного общества по оценке спондилоартрита (Assessment of SpondyloArtritis international Society, ASAS) увеит включен в число классификационных критериев аксиального спондилоартрита (СпА), что позволяет учитывать его при ранней диагностике АС [9].

Увеит при АС, как правило, односторонний, одновременное поражение двух глаз нехарактерно. Преобладающей формой увеита при АС является иридоциклит; угрожающие зрению поражения задних отделов глаза (стекловидного тела, хориоидеи, сетчатки и зрительного нерва) наблюдаются редко. Тем не менее у значительной части больных развиваются осложнения, приводящие к снижению зрения (задние и передние синехии, витриит, хориоретинит, кистозный макулярный отек, нейропатия, катаракта, глаукома и атрофия зрительного нерва), что обусловлено частыми (до 5—6 раз в год) рецидивами, являющимися основным фактором неблагоприятного прогноза увеита при АС [4, 7].

Сегодня увеит рассматривается как серьезное клиническое проявление АС, существенно ухудшающее прогноз заболевания. Поэтому активное лечение и предотвращение обострений увеита является одной из важных задач в процессе ведения пациентов с АС.

Лечение увеита состоит из двух этапов: подавления активного воспаления и предотвращения рецидивов. Объем лечебных мероприятий зависит от локализации и выраженности воспалительного процесса. Для купирования острого переднего увеита, типичного для АС, широко используют глюкокортикоиды (ГК) в инъекциях и инстилляциях в сочетании с инстилляциями нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и мидриатиков. Во многих случаях своевременного применения этих препаратов бывает достаточно для купирования увеита. При вовлечении в патологический процесс задних отделов глаза и непосредственной угрозе потери зрения возможно системное назначение ГК. Противорецидивное лечение увеита состоит из системного применения НПВП, которые активно воздействуют не только на позвоночник и суставы, но и на глазное воспаление, а также базисных противовоспалительных препаратов (БПВП). Наиболее часто применяемым БПВП у этих пациентов является сульфасалазин, в случае его неэффективности или непереносимости назначают метотрексат или циклоспорин А.

В последние годы для лечения увеита с успехом используются генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), преимущественно ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНО-α).

К настоящему времени опубликовано достаточно много данных, касающихся влияния этих препаратов на течение увеита. Накопленный клинический опыт позволяет в большинстве случаев подтвердить эффективность биологической терапии увеита у больных АС. Представляемые клинические примеры демонстрируют влияние ГИБП на клинические проявления и частоту обострений увеита.

Клиническое наблюдение 1

Пациент Г. 55 лет наблюдался в ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (далее — ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой) с диагнозом «АС, HLA-B27-ассоциированный, поздняя стадия, с внеаксиальными проявлениями (периферический артрит), активность высокая, II функциональный класс, с внескелетными проявлениями (рецидивирующий передний увеит левого глаза), шейно-грудной кифоз».

Из анамнеза известно, что боль в спине воспалительного ритма беспокоит пациента в течение двух десятилетий (с 34 лет), больной эпизодически принимал НПВП. Диагноз АС поставлен через 5 лет после начала болезни на основании выявления двустороннего сакроилиита, ограничения подвижности всех отделов позвоночника, наличия HLA-B27, отмечалось повышение СОЭ. Был назначен сульфасалазин в дозе 2 г/сут в комбинации с НПВП с недостаточным эффектом: боль в спине сохранялась, наблюдался артрит правого коленного сустава. В течение последних 4 лет — рецидивирующий увеит левого глаза, 3—4 атаки в год продолжительностью до 1 мес. На фоне местных инъекций ГК наблюдался кратковременный эффект. В связи с высокой воспалительной активностью спондилита, частыми обострениями увеита в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой инициирована терапия инфликсимабом в дозе 200 мг внутривенно капельно по стандартной схеме. На фоне лечения боль в спине и шее уменьшилась, однако продолжались ежемесячные рецидивы увеита, в связи с чем во время очередной госпитализации инфликсимаб был заменен на адалимумаб в дозе 40 мг подкожно 1 раз в 2 нед. За период лечения адалимумабом до настоящего времени (5 лет) обострений увеита не было, выполнена операция факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы на левом глазу (OS), в последующем — лазерная дисцизия вторичной катаракты OS с хорошим эффектом.

Клиническое наблюдение 2

Пациент Д. 1969 года рождения находится под наблюдением в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» с 2017 г. с диагнозом «хронический рецидивирующий передний увеит, HLA-B27-ассоциированный, АС». Из анамнеза известно, что пациент страдает хроническим рецидивирующим передним увеитом OS с 22 лет. В том же году в связи с жалобами на боль в позвоночнике и суставах был обследован в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, где поставлен диагноз АС. На фоне лечения сульфасалазином в дозе 2 г/сут и НПВП был достигнут положительный эффект: уменьшилась боль в спине и суставах, атаки увеита наблюдались не чаще 1 раза в год. Через 10 лет отмечены усиление боли в спине, крупных суставах, ограничение подвижности в шейном отделе позвоночника, рецидивы увеита участились до 4—5 раз в год. Доза сульфасалазина была увеличена до 4 г/сут, производилась замена НПВП, атаки увеита купировали местным применением ГК (парабульбарными инъекциями и инстилляциями), местным применением НПВП и мидриатиков. На фоне проводимого лечения отмечался непродолжительный эффект в отношении как проявлений АС, так и течения увеита. С 2013 г. в стационаре ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой была начата терапия адалимумабом в дозе 40 мг 1 раз в 2 нед, однако через 6 мес из-за недостаточного эффекта препарат был заменен на этанерцепт в дозе 50 мг/нед. На фоне лечения этанерцептом был получен положительный эффект: уменьшилась боль в позвоночнике и суставах, наступила длительная ремиссия увеита, которая продолжалась до 2017 г. В 2017 г. после проведенной факоэмульсификации с имплантацией интраокулярной линзы на OS возобновилась боль в суставах и позвоночнике, отмечено повышение СОЭ и уровня С-реактивного белка, возник рецидив переднего увеита, который был купирован парабульбарным введением и инстилляциями ГК, НПВП. С учетом высокой клинико-лабораторной активности АС и обострения увеита было принято решение о замене ГИБП на голимумаб в дозе 50 мг 1 раз в месяц подкожно. На фоне лечения достигнуты быстрое улучшение глазного статуса (уменьшение количества воспалительных клеток в камерной влаге и стекловидном теле с последующим их исчезновением и, как следствие, повышение остроты зрения), а также клинико-лабораторная ремиссия спондилита и артрита, которая сохраняется до настоящего времени.

Клиническое наблюдение 3

Пациентка З. 1976 года рождения в 2007 г., в возрасте 31 года, обратилась в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой по направлению офтальмолога с жалобами на боль в поясничной области, перемежающуюся боль в ягодицах, боль и припухание голеностопных, правого коленного, правого локтевого суставов, снижение зрения правого глаза (OD).

Из анамнеза известно, что в возрасте 20 лет у пациентки впервые развился артрит правого коленного сустава, через 2 года появились боль воспалительного ритма в позвоночнике, в том числе в ночное время, утренняя скованность. В сентябре 2007 г. (31 год) после переохлаждения почувствовала боль в области OD, покраснение глазного яблока, затуманивание зрения. Одновременно появились боль и припухание голеностопных, правого коленного, правого локтевого суставов.

При обследовании в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой визуально определялась инъекция правого глазного яблока. Движения в позвоночнике были умеренно ограничены, диагностирован артрит голеностопных, правого коленного и правого локтевого суставов. В анализе крови выявлено повышение СОЭ (26 мм/ч по Панченкову), уровня HLA-B27. На рентгенограмме таза отмечались признаки двустороннего сакроилиита 2-й стадии; на рентгенограмме поясничного и грудного отделов позвоночника — квадратизация тел III и IV поясничных позвонков. На МРТ КПС в режиме T2 Fat-Sat в субхондральных отделах тела правой подвздошной кости на уровне нижних отделов сустава была выявлена зона отека костного мозга — активный сакроилиит.

При осмотре офтальмологом в ФГБНУ «НИИ глазных болезней» были отмечены выраженная смешанная инъекция правого глазного яблока, отек роговицы с мелкими преципитатами на эндотелии, отек радужной оболочки, выпот фибрина в области зрачка, прозрачный хрусталик, взвесь воспалительных элементов и деструктивные изменения стекловидного тела. При офтальмоскопии отмечены гиперемия и отек диска зрительного нерва. Поставлен диагноз «АС, HLA-B27-ассоциированный, развернутая стадия, с поражением периферических суставов, активность высокая, I функциональный класс, острый нейроувеит OD».

Назначено лечение сульфасалазином в дозе 2 г/сут, НПВП, вводили дипроспан внутрисуставно. Офтальмологом были назначены инстилляции противовоспалительных препаратов, мидриатиков, парабульбарные инъекции ГК. В результате лечения уменьшились боль в спине и припухание суставов, атака увеита была полностью купирована в течение 1 мес.

В последующие 4 года на фоне постоянного приема сульфасалазина и НПВП увеит рецидивировал 2—3 раза в год, с вовлечением то OD, то OS. С 2012 по 2016 г. в рамках клинического исследования больная получала терапию ингибитором интерлейкина-17 (ИЛ-17) секукинумабом, в результате чего значительно снизилась активность спондилита и артрита. За первые 3 года лечения было отмечено два кратковременных обострения увеита. Дальней-

шая терапия секукинумабом существенно не влияла на течение глазного воспаления, обострения увеита (непродолжительные) наблюдали 2 раза в год, купировали применением ГК и НПВП в каплях и парабульбарными инъекциями ГК. По окончании терапии секукинумабом пациентке был назначен адалимумаб, что способствовало длительной ремиссии увеита.

Обсуждение

Представленные наблюдения демонстрируют влияние на течение увеита при АС разных ГИБП: иФНО-α (антител и растворимых рецепторов), ингибиторов ИЛ-17. Данные литературы и клиническая практика позволяют говорить о том, что не только эффективность ГИБП в отношении увеита при АС может отличаться от таковой для опорно-двигательного аппарата, но и у разных пациентов один и тот же препарат может по-разному воздействовать на увеит.

Результаты большинства исследований свидетельствуют о превосходстве адалимумаба над другими препаратами по влиянию на частоту обострений увеита, что послужило основанием официально одобрить его для лечения неинфекционного увеита [10]. Клиническое наблюдение 1 демонстрирует успешное применение адалимумаба после замены им инфликсимаба у пациента с АС и увеитом, приведшее к ремиссии увеита. Данные о воздействии этанерцепта на увеит противоречивы: с этим препаратом чаще были ассоциированы случаи развития увеита *de novo*, и в целом, согласно данным литературы, он уступал по эффективности антителам к ФНО-α [11, 12]. Тем не менее история болезни *пациента Д.* (клиническое наблюдение 2) показывает достаточно длительную — почти 5 лет — ремиссию увеита в период применения этанерцепта. Вероятно, манифестации увеита в данном случае способствовало оперативное лечение катаракты, после чего этанерцепт был заменен на голимумаб. Эффективность голимумаба в лечении увеита была подтверждена в ряде исследований при АС и других СпА [13, 14].

Пациентка З. (клиническое наблюдение 3) в течение 5 лет получала терапию секукинумабом. Результаты этого наблюдения позволяют говорить о том, что в данном случае препарат не оказал существенного влияния на течение увеита. Ингибиторы ИЛ-17 вошли в клиническую практику позже иФНО-α. Результаты 2-летнего исследования секукинумаба при АС, в котором эпизоды увеита регистрировались как нежелательные явления, продемонстрировали низкую частоту увеита в период применения секукинумаба — 2 случая на 100 пациенто-лет [15]. Обобщенный анализ данных трех рандомизированных контролируемых испытаний III фазы секукинумаба у 794 пациентов с АС в течение 156 нед показал, что частота эпизодов увеита составила 1,4 на 100 пациенто-лет за период лечения — всего 26 случаев увеита, из них было 14 обострений и 12 случаев увита *de novo* [16]. Из всех эпизодов увеита 1 был тяжелый, но не привел к прекращению лечения, остальные — средней тяжести и легкие. Полученные данные позволили сделать вывод, что секукинумаб не повышает риск увеита у больных АС.

Тем не менее данных об эффективности секукинумаба в отношении увеита при СпА недостаточно. В рекомендациях Американской академии офтальмологов по лечению неинфекционного увеита (2018) констатировано отсутствие достоверного контроля воспаления и снижения частоты атак увеита на фоне подкожного применения секукинумаба [10].

Заключение

Биологическая терапия активно используется для лечения увеита у больных АС и другими СпА. Приоритет в настоящее время отдается антителам к ФНО-α. Действие на увеит других ГИБП, в том числе ингибиторов ИЛ-17, нуждается в дальнейшей оценке.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Эрдес Ш.Ф., Бадокин В.В., Бочкова А.Г., Бугрова О.В., Гайдукова И.З. и др. О терминологии спондилоартритов. *Научно-практическая ревматология*. 2015;53(6):657-660.
Erdes SF, Badokin VV, Bochkova AG, Bugrova OV, Gaidukova IZ, et al. On the Terminology of Spondyloarthritis. *Rheumatology Science and Practice = Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2015;53(6):657-660. (In Russ).
https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-657-660

2. Brewerton DA, Caffrey M, Nicholls A. Letter: Acute anterior uveitis and HLA-B27. *Lancet*. 1974;1(7855):464.
https://doi.org/10.1016/s0140-6736(74)92431-3

3. Taurog JD. The role of HLA-B27 in spondyloarthritis. *J Rheumatol*. 2010; 37(12):2606-2616.
https://doi.org/10.3899/jrheum.100889

4. Разумова И.Ю., Годзенко А.А., Воробьева О.К., Гусева И.А. Проспективное исследование увеитов при спондилоартритах и их ассоциация с антигеном гистосовместимость HLA-B27. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(4):4-9.
Razumova IYu, Godzenko AA, Vorob'eva OK, Guseva IA. Uveitis in Spondyloarthritis patients and its association with HLA-B27 histocompatibility antigen: Prospective study. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2016;132(4):4-9. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma 201613244-4

5. Martin TM, Smith JR, Rosenbaum JT. Anterior uveitis; current concepts of pathogens and interactions with the spondyloarthropathies. *Curr Opin Rheum*. 2002;14(4):337-341.
https://doi.org/10.1097/00002281-00001

6. Годзенко А.А., Разумова И.Ю. Особенности клинических проявлений и лечение увеита при анкилозирующем спондилите. Эффективная фармакотерапия. *Ревматология, травматология и ортопедия*. 2013; 52(2):26-35.

Godzenko AA, Razumova IYu. Clinical features and treatment of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Effektivnaya farmakoterapiya (revmatologiya, travmatologiya i ortopediya)*. 2013;52(2):26-35. (In Russ.).

7. Годзенко А.А., Бочкова А.Г., Румянцева О.А., Разумова И.Ю., Бадокин В.В., Эрдес Ш.Ф. Течение и исходы увеита у больных анкилозирующим спондилитом. *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):520-525.
Godzenko AA, Bochkova AG, Rumyantseva OA, Razumova IYu, Badokin VV, Erdes SF. Progression and outcomes of uveitis in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatology Science and Practice = Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(5):520-525. (In Russ.).
https://doi.org/10.14412/1995-4484-2014-520-525
8. Fernandes-Melon J, Munos-Fernandes S, Hidalgo V, Bonilla-Hernan G, Schlincker A, Fonceca A, Veitez J, Martin-Mola E. Uveitis as the Initial clinical manifestation in patients with spondyloarthropathies. *J Rheumatol*. 2004;31(3):524-527.
9. Zeidler H, Amor B. The Assesment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) Classification Criteria for Spondyloarthritis in General: The Spondyloarthritis Concept in Progress. *Ann Rheum Dis*. 2011;70(1):1-3.
https://doi.org/10.1136/frd.2010/135889
10. Dick AD, Rosenbaum JT, Al-Dhibi HA, Belfort R, Brezin AP, Chee SP, Devis JL, Ramanan A, et al. Guidance on Noncorticosteroid Systemic Immunomodulatory Therapy in Noninfectious Uveitis. Ophthalmology American Academy of Ophthalmology Fundamentals of Care for Uveitis (FOCUS). *Ophthalmology*. 2018;125(5):757-773. Epub 2018 Jan 6.
https://doi.org/10.1016/J ophtha 2017.11.017
11. Guignard S, Gossec L, Salliot C, Ruyssen-Witrand A, Luc V, Duclos M, Dugados M. Efficacy of tumour necrosis factor blockers in reducing uveitis flares in patients with spondylarthropathy: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(12):1631-1663.
https://doi.org/10.1136/ard 2006.052092
12. Lim LL, Fraunfelder FW, Rosenbaum JT. Do Tumor necrosis factor inhibitors cause uveitis? A registry-based study. *Arthritis Rheum*. 2007;56(10):3248-3252.
https://doi.org/10.1002/art 22918
13. Heslinga SC, Nurmohamed MT, Gerarde AH, Griep E, Koehorst C, Kok MR, Schilder A, Verhoef M, Van der Horst-Bruinsma IE. Significantly reduced recurrence rate of acute anterior uveitis in ankylosing spondelitis during treatment with golimumab. *Arthritis Rheum*. 2016;68(10). Annual Meeting.
14. Calvo-Río V, Blanco R, Santos-Gomes M, Rubio-Romero E, Cordero-Coma M, Gallergo-Flores A, Veroz R, Torre I, Hernandez FF, Atanes A, et al. Golimumab in refractory uveitis related to spondyloarthritis. Multicenter study of 15 patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46(1):95-101.
https://doi.org/10.1016/j.semarthrit 2016.03.002
15. Braun J, Baraliakos X, Deodhar A, Baeten D, Sieper J, Emery P, Readie A, Martin R, Mpofu S, Richards HB. Effect of secukinumab on clinical and radiographic outcomes in ankylosing spondylitis: 2-year results from the randomised phase III MEASURE 1 study. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(6):1070-1077.
https://doi.org/10.1136/anrheumdis-2016-209730
16. Deodhar AA, Miceli-Richard C, Baraliakos X, Marzo-Ortega H, Gladman DD, Blanco R, Gupta AD, Martin R, Safi J, Porter B, Shete A, Rosenbaum JT. Incidence of Uveitis in Secukinumab-treated Patients with Ankylosing Spondylitis: Pooled Data Analysis from Three Phase 3 Studies ACR. *Open Rheumatol*. 2020;2(5):294-299.
https://doi.org/10.1002/acr2.11139

Поступила 18.06.2021
Received 18.06.2021
Принята к печати 15.02.2022
Accepted 15.02.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 73-81
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803173

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 73-81
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803173

Результаты хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки после факохирургии и имплантации трифокальной интраокулярной линзы при миопии (клинические наблюдения)

© Б.Э. МАЛЮГИН[1, 2], Н.П. СОБОЛЕВ[1], Д.О. ШКВОРЧЕНКО[1], О.В. ФОМИНА[1], Н.И. ЛАНЕВСКАЯ[1], М.Р. ОБРАЗЦОВА[1]

[1]ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Провести анализ зрительных функций у пациентов в случаях развития отслойки сетчатки (ОС) на фоне миопии средней и высокой степеней после имплантации трифокальной интраокулярной линзы (ИОЛ).

Материал и методы. Проанализированы функциональные результаты, достигнутые у 3 пациентов (4 глаза) с ОС, развившейся после имплантации AcrySof IQ PanOptix («Alcon», США) и AT LISA tri 839 MP («Carl Zeiss Meditec», Германия), в период наблюдения до 24 мес после операции. Исследования включали визометрию на дальнем (4 и 5 м), ближнем (40 см) и промежуточном (60 и 80 см) расстояниях, изучение пространственной контрастной чувствительности, сфероэквивалента рефракции и опрос пациентов, имеющий целью выявить субъективную удовлетворенность полученным зрением.

Результаты. У 3 пациентов с сопутствующей миопией средней и высокой степени на 4 глазах была диагностирована регматогенная ОС в период наблюдения от 4 до 12 мес после факоэмульсификации катаракты с имплантацией трифокальной ИОЛ. Наилучшие показатели зрения были выявлены у пациента *Н.* в результате хирургического лечения двусторонней регматогенной ОС на фоне миопии высокой степени: острота зрения (ОЗ) вдаль 1,0 каждым глазом (100 баллов по опроснику VF-14). У пациентов *П.* и *М.* после развития односторонней регматогенной ОС в результате хирургического лечения достигнуто полное прилегание сетчатки, ОЗ вдаль составила 0,55 (OS) у пациента *П.* и 0,4 (OD) у пациентки *М.* (95 и 86 баллов по VF-14 соответственно).

Заключение. У 3 пациентов с трифокальной ИОЛ после проведения хирургического лечения развившейся регматогенной ОС на фоне миопии отмечались хорошие зрительные функции. Имплантированная трифокальная ИОЛ не препятствовала выполнению витрэктомии. Пациенты после проведенного лечения не утратили возможности видеть на разных дистанциях.

Ключевые слова: *острота зрения, оптотип, интерактивная компьютерная программа, контрастная чувствительность, трифокальная интраокулярная линза, катаракта, факоэмульсификация, миопия, регматогенная отслойка сетчатки.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Малюгин Б.Э. — https://orcid.org/0000-0001-5666-3493
Соболев Н.П. — https://orcid.org/0000-0003-3413-1458
Шкворченко Д.О. — https://orcid.org/0000-0002-0176-928X
Фомина О.В. — https://orcid.org/0000-0003-2901-2948
Ланевская Н.И. — https://orcid.org/0000-0002-3830-3985
Образцова М.Р. — https://orcid.org/0000-0002-9933-9754
Автор, ответственный за переписку: Фомина О.В. — e-mail: fomina.ov.ophthalmologist@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Малюгин Б.Э., Соболев Н.П., Шкворченко Д.О., Фомина О.В., Ланевская Н.И., Образцова М.Р. Результаты хирургического лечения регматогенной отслойки сетчатки после факохирургии и имплантации трифокальной интраокулярной линзы при миопии (клинические наблюдения). *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):73–81. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803173

Outcomes of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment after phaco surgery and implantation of a trifocal intraocular lens in patients with myopia (clinical observations)

© B.E. MALYUGIN[1, 2], N.P. SOBOLEV[1], D.O. SHKVORCHENKO[1], O.V. FOMINA[1], N.I. LANEVSKAYA[1], M.R. OBRAZTSOVA[1]

[1]S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Moscow, Russia;
[2]A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

ABSTRACT

Purpose. To analyze visual functions in moderate and high myopic patients with retinal detachment that developed after implantation of a trifocal intraocular lens (IOL).

Material and methods. The study analyzed the functional outcomes achieved in 3 patients (4 eyes) with retinal detachment developed after implantation of AcrySof IQ PanOptix («Alcon», USA) and AT LISA tri 839 MP («Carl Zeiss Meditec», Germany) during

the follow-up period of 24 months. Patient examination included measurements of visual acuity at far (4 and 5 m), near (40 cm) and intermediate distances (60 cm, 80 cm), spatial contrast sensitivity, spherical equivalent of refraction, and a survey of patients for subjective satisfaction of the obtained vision.

Results. In four eyes of three patients with moderate and high myopia, rhegmatogenous retinal detachment was diagnosed during the follow-up period at 4 to 12 months after phacoemulsification of cataract with trifocal IOL implantation. The best visual indicators were found in patient *N.* as a result of surgical treatment of bilateral rhegmatogenous retinal detachment due to high myopia: visual acuity (VA) at far distance was 1.0 for each eye (with 100 points on the VF-14 questionnaire). In patients *P.* and *M.*, after the development of unilateral rhegmatogenous retinal detachment, complete retinal reattachment was achieved after surgery with VA at far distance 0.55 (OS) in patient *P.* and 0.4 (OD) in patient *M.* (95 and 86 points on VF-14, respectively).

Conclusion. Good visual functions were achieved in three patients with trifocal IOL after surgical treatment of the rhegmatogenous retinal detachment that developed due to myopia. The implanted trifocal IOL did not affect the effectiveness of vitrectomy. After the treatment patients retained the ability to see at different distances.

Keywords: *visual acuity, optotypes, interactive computer program, contrast sensitivity, trifocal intraocular lens, cataract, phacoemulsification, myopia, rhegmatogenous retinal detachment.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Malyugin B.E. — https://orcid.org/0000-0001-5666-3493
Sobolev N.P. — https://orcid.org/0000-0003-3413-1458
Shkvorchenko D.O. — https://orcid.org/0000-0002-0176-928X
Fomina O.V. — https://orcid.org/0000-0003-2901-2948
Lanevskaya N.I. — https://orcid.org/0000-0002-3830-3985
Obraztsova M.R. — https://orcid.org/0000-0002-9933-9754
Corresponding author: Fomina O.V. — e-mail: fomina.ov.ophthalmologist@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Malyugin BE, Sobolev NP, Shkvorchenko DO, Fomina OV, Lanevskaya NI, Obraztsova MR. Outcomes of surgical treatment of rhegmatogenous retinal detachment after phaco surgery and implantation of a trifocal intraocular lens in patients with myopia (clinical observations). *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):73–81. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803173

В настоящее время патология сетчатки и зрительного нерва, приводящая к снижению зрения и потере пространственной контрастной чувствительности (ПКЧ), является противопоказанием к имплантации мультифокальных интраокулярных линз (МИОЛ). Однако в клинической практике встречаются случаи, когда сопутствующая патология развивается на фоне ранее имплантированной МИОЛ. К таким заболеваниям относят отслойку сетчатки (ОС), в особенности с поражением макулярной области, эпиретинальный фиброз, возрастную макулярную дегенерацию, глаукому и др. В контексте данного исследования наш интерес был сфокусирован на случаях развития регматогенной ОС у пациентов после имплантации трифокальных ИОЛ на фоне миопии средней и высокой степени.

Цель исследования — анализ клинических случаев, основанный на всесторонней оценке зрительных функций, включая остроту зрения (ОЗ), ПКЧ и субъективную удовлетворенность качеством зрения у пациентов с миопией с патологией центрального отдела сетчатки, развившейся в период до 12 мес после неосложненной факоэмульсификации с мультифокальной интраокулярной коррекцией.

Материал и методы

Все операции были проведены в головной организации ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России. Результаты зрительных функций пациентов были проанализированы в период наблюдения и вплоть до 24 мес после операции.

Оценку ОЗ вдаль, вблизи и на промежуточном расстоянии проводили монокулярно. Стандартно измерение ОЗ вдаль на расстоянии 5 м без коррекции и с максимальной коррекцией проводили на фороптере Topcon («CV-5000», Япония) с проектором знаков Topcon («ACP-8», Япония) с использованием набора сферических и цилиндрических линз. Для исследования ОЗ вблизи (40 см) использовали печатную таблицу Sight testing table («Thilo», США) с оптотипами разного размера в виде цифр, знаков «Е» и колец Ландольта.

Оценку ОЗ вдаль, на промежуточном расстоянии и вблизи также проводили с использованием интерактивной компьютерной программы (ИКП), разработанной Институтом проблем передачи информации им. А.А. Харкевича РАН (Москва) [1]. Для оценки ОЗ вдаль стимулы предъявляли на экране монитора компьютера, имеющего размер пикселя до 0,5 мм и яркость экрана 100 кд/м^2, расположенном на расстоянии 4 м от глаза. Для оценки ОЗ вблизи (40 см) и на промежуточных дистанциях (60 и 80 см) оптотипы предъявляли на экране смартфона Galaxy S6 («Samsung», Корея), имеющего размер пикселя до 0,045 мм и яркость экрана 100 кд/м^2. Для регистрации ответов испытуемых использовали планшет, на котором отображался набор предъявляемых стимулов.

В ИКП были включены три вида оптотипов: модифицированные трехполосные стимулы в двух ориентациях [2, 3], знаки «Е» (так называемый tumbling-E; Taylor, 1978) и «квартет» трехполосных стимулов в четырех ориентациях [4]. При измерении ОЗ по ИКП средняя некорригированная ОЗ (НКОЗ) вычислялась как среднее арифметическое трех оптотипов. С использованием ИКП оценку ОЗ для промежуточных дистанций проводили после имплантации AcrySof IQ PanOptix — на 60 см от глаза испытуемого, после имплантации AT LISA tri 839 MP — на 80 см от глаза. Данные конкретные дистанции рекомендованы компаниями — производителями трифокальных ИОЛ.

Для оценки ПКЧ применяли прибор Optec 6500 («Stereo Optical Company», США), с помощью которого определяли ПКЧ в фотопических и мезопических условиях. Целевое освещение на данном приборе составляло 3 кд/м² (мезопические условия) и 85 кд/м² (фотопические условия). Измерение проводили монокулярно.

Для субъективной оценки качества зрения нами использована анкета Visual Function-14 (VF-14), разработанная E. Steinberg в 1994 г.

Регматогенная ОС развилась у 3 пациентов (4 глаза), из которых пациенты *Н.* и *М.* были всесторонне обследованы через 1 год после операции, пациент *П.* — спустя 1 и 2 мес после витреоретинальной хирургии на левом глазу.

Приводим описания клинических случаев.

Под наблюдением находился *пациент Н.* 1978 года рождения с диагнозом на оба глаза «осложненная катаракта, осевая миопия высокой степени» **(табл. 1)**, которому была проведена операция факоэмульсификации катаракты (ФЭК) с имплантацией AcrySof IQ PanOptix (TFNT00) на левом глазу, а 1 нед спустя — аналогичное хирургическое вмешательство на правом глазу. Операции выполнены в связи с наличием начальных катаракт с рефракционно-оптической целью (рефракционная ленсэктомия).

В раннем послеоперационном периоде (1-е сутки после операции), несмотря на безукоризненно проведенную операцию по поводу катаракты, у пациента на правом глазу была обнаружена регматогенная ОС с отрывом от зубчатой линии, по поводу чего на 7-е сутки после первого вмешательства проведены микроинвазивная субтотальная витрэктомия, эндолазерокоагуляция (ЭЛК) сетчатки, тампонада витреальной полости перфторорганическими соединениями с заменой на воздух и силикон. Через 3 мес были проведены ревизия витреальной полости, удаление силикона и тампонада воздухом.

Спустя 7 мес после ФЭК пациент обратился в клинику с жалобами на снижение ОЗ и пелену перед левым глазом. Был поставлен диагноз «OS — отслойка сетчатки, артифакия». Пациенту была проведена микроинвазивная субтотальная витрэктомия, ЭЛК сетчатки, тампонада силиконом с дальнейшей (спустя 2 мес) ревизией витреальной полости, удалением силикона и тампонадой газом.

Пациенту П. 1963 года рождения с диагнозом на оба глаза «осложненная катаракта, осевая миопия средней степени» **(см. табл. 1)** была проведена операция ФЭК с имплантацией AT LISA tri 839 MP

Таблица 1. **Данные диагностических исследований пациентов до операции**

Table 1. **Diagnostic data of studied patients before surgery**

Пациент (глаза)	НКОЗ вдаль	Коррекция	КОЗ вдаль	REF	KRT, дптр	ПЗО глаза, мм	Сила ИОЛ, дптр
Пациент Н.							
OD	0,07	sph –2,5	0,65	sph –4,00; cyl –0,5 ax 100°	K1 = 41,50 ax 179°, K2 = 42,25 ax 89°	26,20	+15,0
OS	0,05	sph –9,25	0,1	sph –9,50; cyl –0,5 ax 159°	K1 = 41,50 ax 176°, K2 = 42,50 ax 86°	26,07	+15,5
Пациентка М.							
OD	0,05	sph –4,5	0,8	sph –4,25; cyl –0,25 ax 139°	K1 = 42,00 ax 4°, K2 = 42,75 ax 94°	25,72	+15,5
OS	0,2	sph –4,0, cyl –0,75, ax 75	0,7	sph –4,00; cyl –0,75 ax 74°	K1 = 42,25 ax 19°, K2 = 42,75 ax 109°	25,96	+16,0
Пациент П.							
OD	0,1	sph –4,0	0,45	sph –6,75; cyl –0,25 ax 135°	K1 = 42,50 дптр, ax 50°, K2 = 43,00 дптр, ax 140°	25,06	+17,5
OS	0,25	sph –3,0, cyl –0,75, ax 100	0,45	sph –3,75; cyl –0,75 ax 100°	K1 = 42,75 дптр, ax 165°, K2 = 43,25 дптр, ax 75°	25,07	+17,5

Примечание. КОЗ — корригированная острота зрения, REF — авторефрактометрия, KRT — кератометрия, ПЗО — переднезадняя ось.

на правом глазу, а через 1 нед — аналогичная операция на левом глазу. Однако спустя 16 дней после ФЭК пациент обратился в клинику с жалобами на снижение зрения левым глазом, был поставлен диагноз «OS — регматогенная отслойка сетчатки», по поводу чего были проведены микроинвазивная субтотальная витрэктомия, ЭЛК, тампонада полости стекловидного тела газом.

Пациентке М. 1968 года рождения с диагнозом на оба глаза «осложненная катаракта, осевая миопия средней степени» **(см. табл. 1)** была проведена операция ФЭК с имплантацией AcrySof IQ PanOptix (TFNT00) на правом глазу, а через 2 дня — аналогичная операция на левом глазу. Спустя 8 мес после ФЭК пациентка обратилась в клинику с жалобами на снижение зрения правым глазом, был поставлен диагноз «OD — регматогенная отслойка сетчатки», по поводу чего проведены микроинвазивная субтотальная витрэктомия, ЭЛК, тампонада полости стекловидного тела газом.

Результаты

Таким образом, у 3 пациентов с сопутствующей миопией средней и высокой степени на 4 глазах была диагностирована регматогенная ОС, развившаяся в сроки от 4 до 12 мес после операции. У наблюдаемых пациентов не было необходимости замены трифокальной ИОЛ на монофокальную вследствие развития патологических изменений на сетчатке. Уровень внутриглазного давления во всех клинических случаях был в пределах нормы (в диапазоне от 14 до 18 мм рт.ст.). Результаты оценки ПКЧ всех пациентов представлены в **табл. 2**. Во всех 3 клинических наблюдениях ПКЧ в фотопических и мезопических условиях характеризовалась максимальным значением в области средних частот и снижением показателей в области высоких частот, что свойственно глазам с имплантированными мультифокальными ИОЛ. У *пациентов М.* и *П.* отмечалось более выраженное снижение ПКЧ, преимущественно на высоких пространственных частотах, на глазах с оперированной ОС в сравнении со «здоровым» парным глазом **(см. табл. 2)**.

Наилучшие показатели зрительных функций и субъективной удовлетворенности качеством зрения были выявлены у *пациента Н.* спустя 1 год после ФЭК на оба глаза. Средняя НКОЗ, измеренная с помощью ИКП, составила на дальней дистанции: OD — 0,87, OS — 0,94; на ближней дистанции: OD — 0,65, OS — 1,00, на промежуточном расстоянии: OD — 1,06, OS — 0,96. НКОЗ, измеренная стандартным способом, составила на дальней дистанции: OD — 1,0, OS — 1,0; на ближней дистанции: OD — 0,70, OS — 0,85. Авторефрактометрия: OD — sph +0,00, OS — sph +0,00; cyl –0,25 ax 10°. Сфероэквивалент: OD — 0,00, OS — –0,25. Диагноз «OU — артифакия, оперированная отслойка сетчатки, послеоперационная авитрия».

Результаты оптической когерентной томографии (ОКТ): OD — профиль фовеа изменен, утолщение сетчатки под фовеа (308 мкм); OS — профиль фовеа изменен, утолщение сетчатки в фовеа (335 мкм) и парафовеа (362 мкм). Диск зрительного нерва (ДЗН) без особенностей на оба глаза **(рис. 1)**.

Результаты ультразвуковой биомикроскопии (УБМ) обоих глаз показали, что передняя камера средней глубины, угол передней камеры открыт, ИОЛ находится в капсульном мешке, в правильном положении. Задняя камера и волокна цинновой связки не изменены **(см. рис. 1)**.

При биомикроскопии и офтальмоскопии обоих глаз наблюдается авитрия. Глазное дно: ДЗН бледный, границы четкие. В макулярной области дистро-

Таблица 2. **Результаты клинических исследований ПКЧ у пациентов с сопутствующей патологией сетчатки после имплантации трифокальной ИОЛ**

Table 2. **Clinical results of spatial contrast sensitivity measurement in patients with retinal pathology after trifocal IOL implantation**

Пространственные частоты, цикл/град	*Пациент Н.*		*Пациентка М.*		*Пациент П.*	
	OD	OS	OD	OS	OD	OS
Фотопические условия (85 кд/м²)						
1,5	25	100	71	71	36	25
3	57	80	40	57	57	29
6	64	180	23	64	45	0
12	22	43	0	15	15	0
18	23	23	0	0	4	0
Мезопические условия (3 кд/м²)						
1,5	36	100	36	100	36	25
3	57	114	29	40	57	20
6	90	128	0	12	45	0
12	0	22	0	0	0	0
18	0	8	0	0	0	0

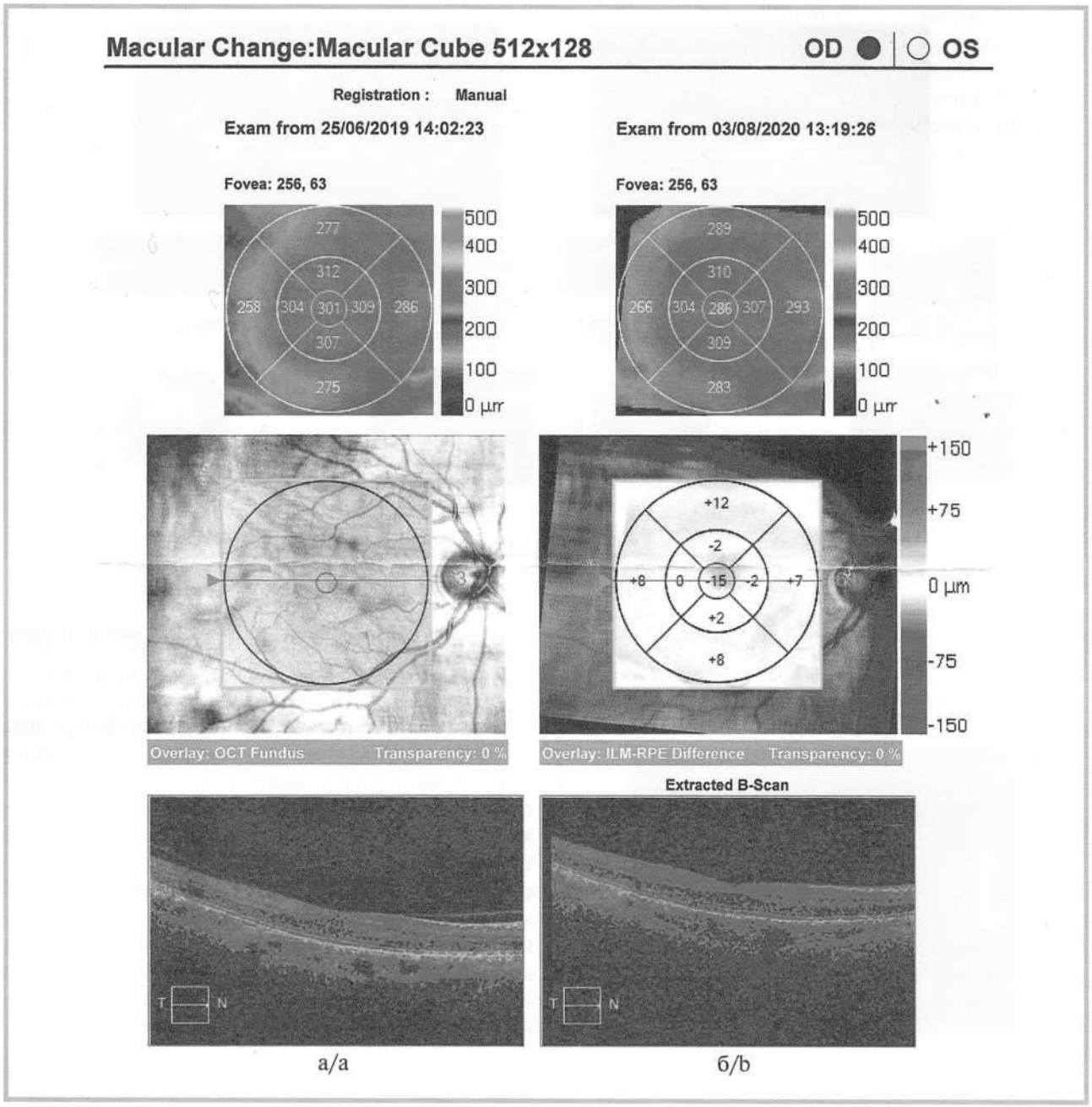


Рис. 3. **Результаты ОКТ правого глаза пациентки *М.***

а — снимок до проведения ФЭК + ИОЛ, без очаговой патологии; б — снимок после витреоретинальной хирургии, оболочки прилежат.

Fig. 3. **Results of a follow-up OCT scan of the right eye of patient *M.***

a — OCT image before phacoemulsification of cataract with IOL implantation, without focal pathology; b — OCT image after vitreoretinal surgery, the membranes are adjacent.

глаза авитрия. Оболочки прилежат **(рис. 2)**. На левом глазу оболочки прилежат.

Оптических феноменов пациентка не отмечает. Наблюдает искажение изображений перед правым глазом. В настоящий момент комфортно читать только тексты, содержащие крупные буквы. Для рассмотрения мелкого шрифта (например, инструкций к лекарственным препаратам) применяет лупу. Часто требуется яркое освещение. Уровень субъективной удовлетворенности качеством зрения составил 86 баллов.

На ОКТ до проведения ФЭК с имплантацией ИОЛ на оба глаза: ЗОСТ с фиксацией в фовеа, фовеола сглажена. Визуализируются сохранные внутренние слои нейроэпителия в фовеоле. Без очаговой патологии **(рис. 3, а)**. На ОКТ через 12 мес после ФЭК с имплантацией ИОЛ и через 4 мес после витреоретинальной хирургии на правом глазу отмечается незначительное повышение рефлективности на уровне наружных сегментов фоторецепторов в фовеоле **(рис. 3, б)**.

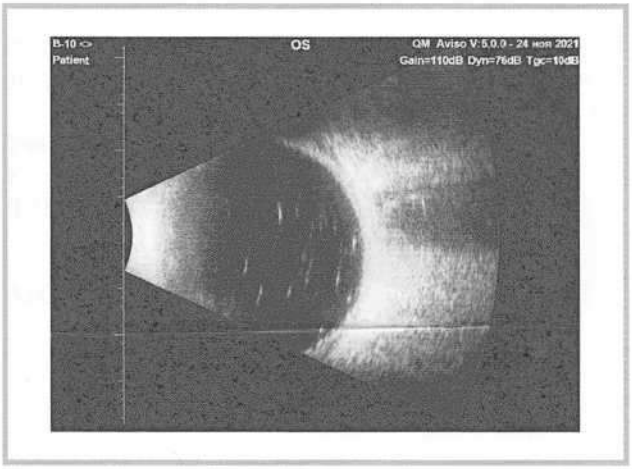


Рис. 4. **Результат контрольного В-скана левого глаза пациента *П.* после витреоретинальной хирургии.**

Авитрия, оболочки прилежат.

Fig. 4. **Result of a follow-up B-scan of the left eye of patient *P.* after vitreoretinal surgery.**

Avitria, the membranes are adjacent.

При биомикроскопии и офтальмоскопии правого глаза наблюдается авитрия. Рефлекс с глазного дна равномерный, розовый. На периферии зоны лазерных коагулятов, сетчатка прилежит. На левом глазу без особенностей.

После контрольного осмотра в отделе лазерной хирургии сетчатки было принято решение, что проведение дополнительной лазерокоагуляции в настоящий момент не требуется. Рекомендовано наблюдение в динамике через 3 мес.

У *пациента П.* на следующий день после ФЭК с имплантацией ИОЛ при визометрии с помощью стандартного метода на расстоянии 5 м ОЗ правого глаза составила 1,0, ОЗ левого глаза — 1,0. В связи с развитием регматогенной ОС на левом глазу ОЗ снизилась до 0,01. На В-скане левого глаза в верхневнутреннем сегменте на протяжении с 11 до 4 ч отмечалась ОС (h=0,3—8,3 мм), ЗОСТ. Через 1,5 мес после витреоретинальной операции на левом глазу и 2 мес после ФЭК + ИОЛ на оба глаза средняя НКОЗ, измеренная с помощью ИКП, на дальней дистанции составила: OD — 0,94, OS — 0,45; на ближней дистанции: OD — 0,78, OS — 0,36, на промежуточном расстоянии: OD — 0,81, OS — 0,45. НКОЗ, измеренная стандартным методом, составила на дальней дистанции: OD — 0,95, OS — 0,55; на ближней дистанции: OD — 0,80, OS — 0,25. Авторефрактометрия: OD — sph +0,00; cyl –0,75 ax 74°; OS — sph –0,25; cyl –0,50 ax 83°. Сфероэквивалент: OD — –0,50, OS — –0,50. Значения «здорового» правого глаза *пациента П.* указаны для сравнения. Оптических феноменов пациент не отмечает. Очками не пользуется. При чтении мелкого шрифта использует лупу. Уровень субъективной удовлетворенности качеством зрения составил 95 баллов.

На контрольном В-скане левого глаза: авитрия, оболочки прилежат **(рис. 4)**. На контрольной ОКТ левого глаза — оболочки прилежат **(рис. 5)**. На правом глазу оболочки прилежат.

Обсуждение

Известно, что у пациентов с данной сопутствующей патологией помутнение хрусталика развивается в относительно молодом возрасте. При этом миопия высокой степени является известным фактором риска развития катаракты [5]. Имплантация МИОЛ (особенно у молодых пациентов) производится с целью избавления или снижения зависимости от очков и контактных линз и повышения качества жизни. В ряде работ продемонстрированы многообещающие показатели зрения после имплантации МИОЛ у пациентов с миопией высокой степени [5—10]. Тем не менее вопрос имплантации МИОЛ у пациентов с миопией высокой степени вызывает сомнения у хирургов по причине возможного развития патологии центральной зоны сетчатки. Кроме хорошей ретинальной функции, еще одним из ключевых факторов в достижении высоких зрительных результатов после мультифокальной коррекции является минимизация послеоперационных рефракционных ошибок. Расчет силы ИОЛ наиболее сложен у пациентов с миопией высокой степени, и остаточная аметропия может подвергать риску зрительные результаты.

На протяжении последних лет появляются работы, предметом которых является оценка зрительных функций и возможных осложнений у пациентов в отдаленные сроки после имплантации трифокальных ИОЛ [5, 11, 12]. В них описываются различные осложнения, однако скудно представляются данные о возможности возникновения ОС. Лишь в статье D. Martiano и B. Cochener [12] упоминаются 2 случая обнаруженных регматогенных ОС (3,8%), имевших место приблизительно через 20 мес после имплантации МИОЛ AT Lisa («Zeiss») и успешно пролеченных без эксплантации линзы.

В нашей работе описаны 3 пациента, на 4 глазах которых возникла регматогенная ОС, и представлены результаты достигнутых зрительных функций после проведения витреоретинальной хирургии при наличии в глазу МИОЛ.

Некоторые исходные патологические изменения на сетчатке могут прогрессировать, однако даже при наличии последующих осложнений существенное развитие витреоретинальной хирургии в настоящее время позволяет нам считать определенные ситуации небезнадежными. Серьезных дополнительных рисков во время выполняемых операций при наличии мультифокальной оптики не прибавилось, однако отмечались трудности с фокусировкой изображения и снижение четкости при удалении «тонких» струк-

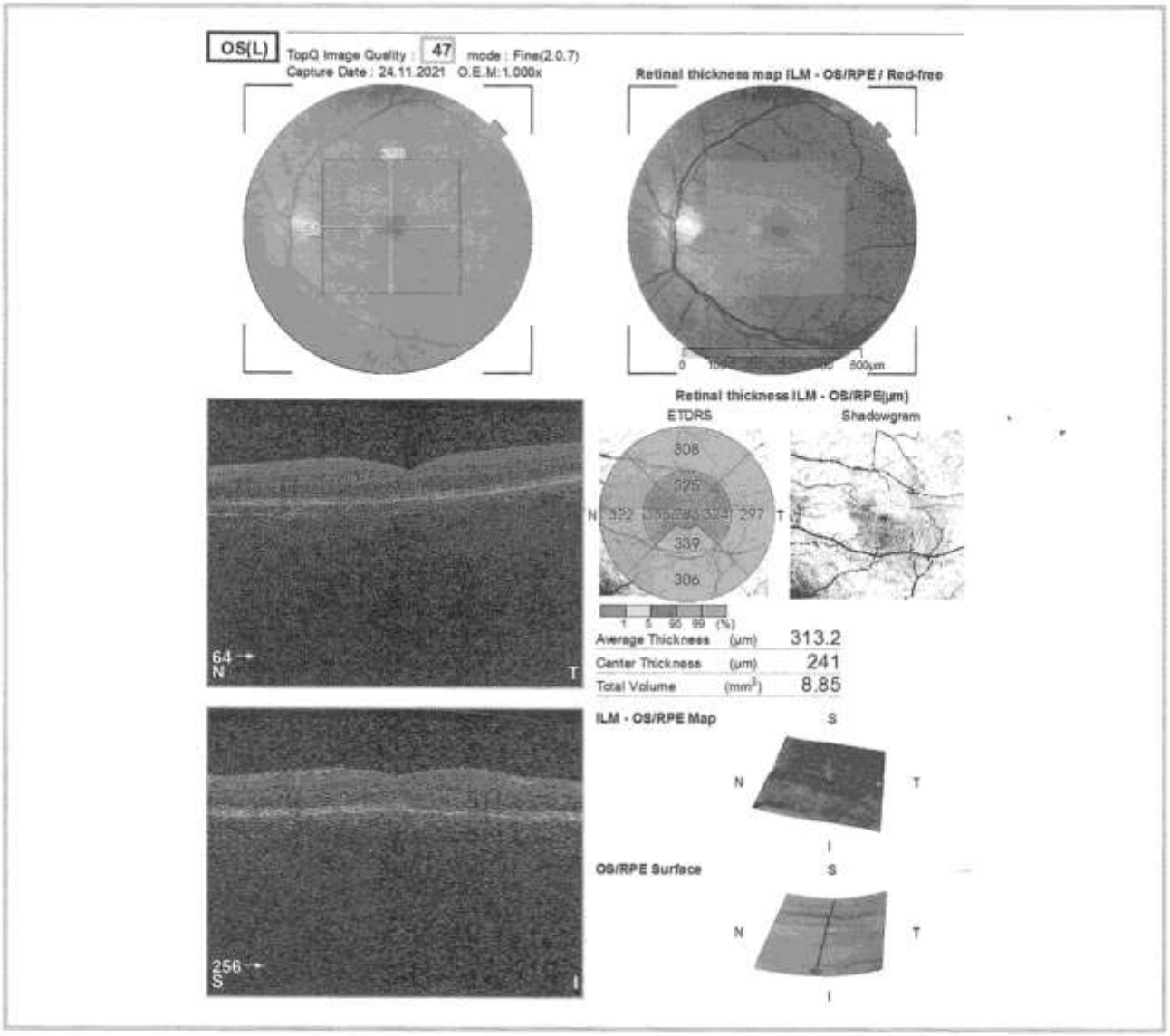


Рис. 5. **Результат контрольной ОКТ левого глаза пациента *П.* после витреоретинальной хирургии.**
Оболочки прилежат.

Fig. 5. **Result of a follow-up OCT scan of the left eye of patient *P.* after vitreoretinal surgery.**
The membranes are adjacent.

тур, таких как эпиретинальные и внутренние пограничные мембраны. Во время операций по поводу ОС подобных затруднений не наблюдалось. При хирургии в области макулярной зоны визуальная работа производилась в основном через центр ИОЛ, где отсутствуют дифракционные кольца.

Заключение

В результате хирургического лечения двусторонней регматогенной ОС на фоне миопии средней и высокой степеней после мультифокальной коррекции у 1 из 3 наших пациентов были достигнуты высокие зрительные функции. Несмотря на то что профиль сетчатки и ее толщина были вне пределов физиологической нормы, это не отразилось существенным образом на функциональном результате. У 2 других пациентов в свою очередь была успешно прооперирована односторонняя регматогенная ОС, благодаря чему зрительные функции удалось частично восстановить до прежних показателей. Следует подчеркнуть, что течение операции (факоэмульсификации) у всех пациентов было неосложненным. Имплантация трифокальной ИОЛ не являлась основной причиной развития осложнений со стороны сетчатки и не препятствовала выполнению корректирующих хирургических вмешательств. Пациенты после проведенного лечения не утратили возможности видеть на разных дистанциях, количество жалоб не увеличилось, и субъективная удовлетворенность качеством зрения осталась на высоком уровне. В то же время мы плани-

руем продолжить наблюдение за данной категорией пациентов для всесторонней отдаленной оценки результатов и контроля зрительных функций.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Б.М., Н.С., Д.Ш., О.Ф.

Сбор и обработка материала: О.Ф., М.Р., Н.И.
Статистическая обработка: О.Ф.
Написание текста: Б.М., Н.С., О.Ф., М.Р.
Редактирование: Б.М.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Терехин А.П., Грачева М.А., Рожкова Г.И., Лебедев Д.С. Свид. РФ о гос. регистрации программы для ЭВМ 2015616714. Интерактивная программа для оценки остроты зрения на основе точного измерения порогов с использованием трех оптотипов; заявитель и правообладатель ФГБУ ИППИ РАН им. А.А. Харкевича (RU). №2014619697; заявл. 26.09.14; опубл. 19.06.15.
Terekhin AP, Gracheva MA, Rozhkova GI, Lebedev DS. Certificate RF 2015616714. Certificate of state registration of the computer program. Interactive program for visual acuity assessing based on accurate threshold measurement using three optotypes; applicant and copyright holder FGBU IPPI RAS named after V.I. A.A. Kharkevich (RU). №2014619697; decl. 26.09.14; pub. 19.06.15. (In Russ.).
iitp.ru/ru/patents/1293.htm
2. Рожкова Г.И., Белозеров А.Е., Лебедев Д.С. Измерение остроты зрения: неоднозначность влияния низкочастотных составляющих спектра Фурье оптотипов. *Сенсорные системы.* 2012;26(2):160-171.
Rozhkova GI, Belozerov AE, Lebedev DS. Visual acuity measurement: uncertain effect of the low-frequency components of the optotype fourier spectra. *Sensornye sistemy.* 2012;26(2):160-171. (In Russ.).
https://doi.org/612.821+843
3. Рожкова Г.И., Малых Т.Б. Современные аспекты стандартизации визометрии. *Авиакосмическая и экологическая медицина.* 2017;51(6):5-16.
Rozhkova GI, Malykh TB. Present aspects of visiometry standardization. *Aviakosmicheskaya i ekologicheskaya meditsina.* 2017;51(6):5-16. (In Russ.).
https://doi.org/10.21687/0233-528X-2017-51-6-5-16
4. Патент РФ на изобретение №2727873/22.01.20. Малюгин Б.Э., Рожкова Г.И., Фомина О.В., Терехин А.П. *Способ экспертной оценки остроты зрения.* Ссылка активна на 24.07.20.
RF patent for an invention №2727873/22.01.20. Malyugin BE, Rozhkova GI, Fomina OV, Terekhin AP. *Method for expert assessment of visual acuity.* Accessed 24.07.20. (In Russ.).
https://patents.s3.yandex.net/RU2727873C1_20200724.pdf
5. Steinwender G, Schwarz L, Bohm M, et al. Visual results after implantation of a trifocal intraocular lens in high myopes. *J Cataract Refract Surg.* 2018; 44(6):680-685.
https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.04.037
6. Chang JSM, Chan VKC, Ng JCM, Law AKP. Visual performance after bilateral implantation of a four-haptic diffractive toric multifocal intraocular lens in high myopes. *J Ophthalmol.* 2016;2016:5320105. Epub 2016 Aug 2.
https://doi.org/10.1155/2016/5320105
7. Ogawa T, Shiba T, Tsuneoka H. Usefulness of implantation of diffractive multifocal intraocular lens in eyes with long axial lengths. *J Ophthalmol.* 2015;2015:956046. Epub 2015 Nov 1.
https://doi.org/10.1155/2015/956046
8. Alfonso JF, Fernandez-Vega L, Orti S, Ferrer-Blasco T, Montes-Mico R. Differences in visual performance of AcrySof ReSTOR IOL in high and low myopic eyes. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20(2):333-339.
https://doi.org/10.1177/112067211002000212
9. Wang Q, Zhao G, Wang Q, Jia W. Visual quality after AcrySof IQ ReSTOR intraocular lens implantation in eyes with high myopia. *Eur J Ophthalmol.* 2012;22(2):168-174.
https://doi.org/10.5301/EJO.2011.8357
10. Ouchi M, Kinoshita S. Implantation of refractive multifocal intraocular lens with a surface-embedded near section for cataract eyes complicated with a coexisting ocular pathology. *Eye* (Lond). 2015;29(5):649-655.
https://doi.org/10.1038/eye.2015.12
11. Поздеева Н.А., Тимофеева Н.С., Воскресенская А.А. Отдаленные клинические результаты имплантации мультифокальной дифракционно-рефракционной интраокулярной линзы «МИОЛ-Рекорд-3». *Офтальмология.* 2018;2(53):83-87.
Pozdeeva NA, Timofeeva NS, Voskresenskaya AA. Long-term clinical results of implantation of a multifocal diffractive-refractive intraocular lens «MIOL-Record-3». *Oftal'mologiya.* 2018;2(53):83-87. (In Russ.).
https://doi.org/617.741-007.21-089-089.168.1
12. Martiano D, Cochener B. Multifocal IOLs in the high myope, 6-year follow-up. *J Fr Ophthalmol.* 2014;37(5):393-399.
https://doi.org/10.1016/j.jfo.2013.08.009

Поступила 01.05.2022
Received 01.05.2022
Принята к печати 23.05.2022
Accepted 23.05.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 82-86
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803182

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 82-86
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803182

Фиксированная комбинация латанопрост/тимолол в долгосрочном лечении пациентов с глаукомой нормального давления

© Е.В. КАРЛОВА, А.В. ЗОЛОТАРЕВ

ГБУЗ «Самарская клиническая офтальмологическая больница им. Т.И. Ерошевского», Самара, Россия

РЕЗЮМЕ

Наиболее хорошо изученной и часто назначаемой при открытоугольной глаукоме является фиксированная комбинация латанопрост/тимолол. Ее значительный гипотензивный эффект особенно важен в тех случаях, когда снижение давления представляет собой сложную задачу. Именно к таким ситуациям относится лечение пациентов с глаукомой нормального давления. Большая ожидаемая продолжительность жизни и необходимость пожизненного лечения определяют высокие требования не только к эффективности терапии, но и к переносимости препарата. В данной работе приводится наблюдение за 7 пациентами с глаукомой нормального давления, применявшими фиксированную комбинацию латанопрост/тимолол в течение 10 лет. У всех пациентов отмечены очень хорошая переносимость комбинации и сохранение качества жизни. Умеренная скорость прогрессирования заболевания по данным статической периметрии отмечена в 1 случае. У 1 пациента по результатам опросника OSDI и объективной оценки состояния глазной поверхности была выявлена легкая степень синдрома сухого глаза.

Таким образом, фиксированная комбинация латанопрост/тимолол является высокоэффективным и безопасным средством для долгосрочного лечения глаукомы нормального давления, обладающим хорошей переносимостью.

Ключевые слова: *глаукома нормального давления, фиксированные комбинации, латанопрост, тимолол, долгосрочное применение.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Карлова Е.В. — https://orcid.org/0000-0003-4929-8832
Золотарев А.В. — https://orcid.org/0000-0002-9107-5221
Автор, ответственный за переписку: Карлова Е.В. — e-mail: karlova@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Карлова Е.В., Золотарев А.В. Фиксированная комбинация латанопрост/тимолол в долгосрочном лечении пациентов с глаукомой нормального давления. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(3):82–86. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803182

Fixed combination of latanoprost and timolol in the long-term treatment of patients with normal-tension glaucoma

© E.V. KARLOVA, A.V. ZOLOTAREV

Samara Regional Clinical Ophthalmological Hospital named after T.I. Eroshevsky, Samara, Russia

ABSTRACT

The most well-studied and widely prescribed fixed-combination drug for open-angle glaucoma is latanoprost/timolol. Its significant hypotensive effect is especially important in challenging cases, among which are patients with normal-tension glaucoma. With long life expectancy and the constant need for treatment, requirements are high for both the effectiveness of the drug and its tolerability. This paper presents a follow-up of 7 patients with normal-tension glaucoma who have been using the fixed combination of latanoprost/timolol for 10 years. All patients showed very good tolerability to the drug and their quality of life was preserved. A moderate rate of disease progression according to static perimetry was noted in one case. A mild degree of dry eye syndrome according to the OSDI questionnaire and an objective assessment of the state of the ocular surface was observed in one patient. The latanoprost/timolol fixed combination is a well-tolerated, highly effective and safe long-term treatment choice for normal-tension glaucoma.

Keywords: *normal tension glaucoma, fixed combinations, latanoprost, timolol, long-term use.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Karlova E.V. — https://orcid.org/0000-0003-4929-8832
Zolotarev A.V. — https://orcid.org/0000-0002-9107-5221
Corresponding author: Karlova E.V. — e-mail: karlova@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Karlova EV, Zolotarev AV. Fixed combination of latanoprost and timolol in the long-term treatment of patients with normal-tension glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):82–86. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803182

Глаукома — одна из ведущих причин инвалидности по зрению в Российской Федерации [1]. Применение фиксированных комбинаций (ФК) у пациентов, страдающих глаукомой, позволило повысить приверженность лечению и улучшить его результаты как за счет уменьшения кратности закапывания, так и благодаря сокращению количества вспомогательных веществ, оказывающих негативное воздействие на орган зрения [2]. Наиболее известной ФК, изученной в большом количестве клинических исследований и чаще всего назначаемой при глаукоме, является ФК латанопрост 0,05%/тимолол 0,5% [3]. Подход к комбинированной терапии как средству второй ступени, используемому при недостаточной эффективности монотерапии, в настоящее время претерпел изменения [4, 5]. Так, в действующих клинических рекомендациях «Глаукома первичная открытоугольная — 2020» старт терапии глаукомы с ФК рекомендован пациентам с развитой и далеко зашедшей стадиями первичной открытоугольной глаукомы и/или при исходно очень высоком уровне давления [6]. Основанием для такого указания стали данные двух крупных систематических обзоров [7, 8], один из которых посвящен изучению именно ФК латанопрост/тимолол, а второй — оценке гипотензивного эффекта различных тимолол-содержащих ФК.

Действительно, данные реальной клинической практики демонстрируют позднее выявление глаукомы, когда уже на старте лечения многие пациенты имеют продвинутые стадии заболевания и высокий уровень внутриглазного давления (ВГД) [9]. Это связано в том числе с объективными сложностями организации скрининга глаукомы у больших групп населения [10, 11]. Кроме того, правильный выбор целевого давления часто диктует необходимость усиления гипотензивной терапии уже в самом начале лечения [1, 4]. Особенно сложными являются ситуации, когда достижение целевого давления при помощи монотерапии маловероятно вследствие особенностей самого патологического процесса. Так, согласно клиническим рекомендациям, медикаментозное лечение обладает меньшим гипотензивным эффектом у пациентов с глаукомой низкого (нормального) давления (ГНД) в сравнении с другими клинико-патогенетическими формами первичной открытоугольной глаукомы [6], вследствие чего у данной группы пациентов целесообразно раннее использование комбинированных препаратов [12—14]. Многоцентровыми клиническими исследованиями подтверждена клиническая эффективность снижения ВГД при ГНД, выражающаяся в значительном уменьшении риска прогрессирования заболевания [15—17].

Сегодня все чаще упоминают связь ГНД с нейродегенеративными заболеваниями [18, 19] на основании полученных новых данных об изменениях в центральной нервной системе [20—22]. Не вызывает сомнения тот факт, что ГНД является мультифакториальным заболеванием, требующим дальнейшего изучения в аспекте взаимосвязи с системной патологией нервной системы [23]. Таким образом, становится понятно, что гипотензивные лекарственные средства, применяемые у данных пациентов, должны обладать нейропротекторными свойствами. Нейропротекторное действие ФК латанопрост/тимолол может реализовываться за счет антиоксидантных свойств препарата [24]. Данная комбинация по своей антиоксидантной активности в 4 раза превосходит ФК травопроста с тимололом и в 2 раза — биматопроста с тимололом [25]. Также известно, что ФК латанопроста и тимолола способствует лучшей выживаемости ганглиозных клеток сетчатки в сравнении с применением ее отдельных компонентов, что объяснялось более высокой антиоксидантной активностью [26].

На сегодняшний день накоплено значительное количество данных о гипотензивной эффективности, безопасности и контроле суточных колебаний ВГД у пациентов с ГНД, получающих ФК латанопрост/тимолол [27—29]. У данной группы пациентов подтверждены описанный ранее выраженный гипотензивный эффект и контроль ВГД в течение суток [3, 7, 8, 30]. Кроме того, многолетние наблюдения показали, что пациентам, получавшим ФК латанопрост/тимолол, реже всего требовалась смена режима закапывания [31].

В настоящей работе проанализированы результаты 10-летнего использования ФК латанопрост/тимолол (Ксалаком, «Pfizer») у 7 пациентов с ГНД. Возраст пациентов на момент установления диагноза составлял от 37 до 56 лет. Диагноз установлен на основании результатов статической периметрии, гейдельбергской ретинальной томографии, оптической когерентной томографии, тонометрии. С момента установления диагноза до первого назначения препарата проходило от 1 до 24 мес. Клинико-демографические характеристики пациентов представлены в **табл. 1**.

Помимо стандартного офтальмологического обследования, включавшего визо- и рефрактометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, статическую периметрию, оптическую когерентную томографию, пациентам выполняли оценку приверженности лечению при помощи опросника Мориски—Грина, исследование качества жизни по Опроснику зрительных функций Национального института глаза (National Eye Institute Visual Function Questionnaire, NEI-VFQ), оценку состояния глазной поверхности с использованием опросника «Индекс заболеваний глазной поверхности» (Ocular Surface Disease Index, OSDI), тест Ширмера, определение времени разрыва слезной пленки. Переносимость препаратов оценивали по шкале от 1 до 5 баллов.

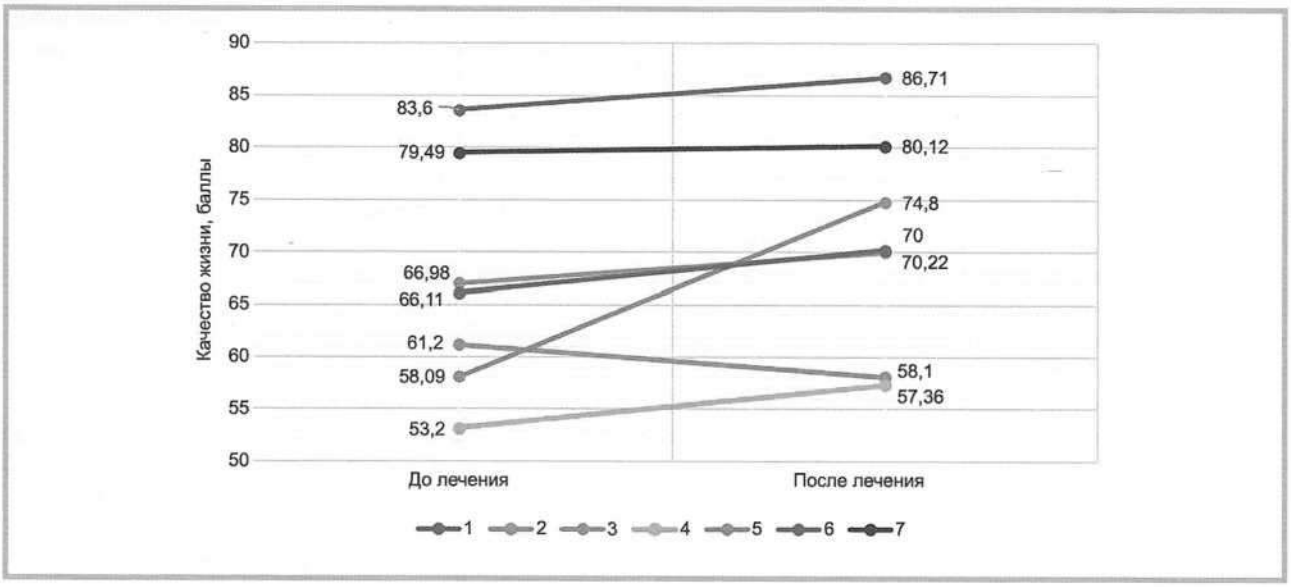
В качестве преимуществ терапии ФК латанопрост/тимолол все пациенты, включенные в иссле-

Таблица 1. **Данные о пациентах на момент установления диагноза**
Table 1. **Data of patients at the time of diagnosis**

Пол	Возраст, годы	Стадия глаукомы	ВГД истинное, мм рт.ст.	Сопутствующая патология
Ж	37	2-я	17	Вертебробазилярная недостаточность
Ж	39	1-я	20	—
М	47	1-я	16	Головная боль напряжения
Ж	48	2-я	16	Артериальная гипотензия
М	53	3-я	19	—
М	54	2-я	18	—
Ж	56	2-я	15	—

Таблица 2. **Данные пациентов спустя 10 лет применения ФК латанопрост/тимолол**
Table 2. **Data of patients after 10 years of using fixed-combination latanoprost/timolol**

ВГД истинное, мм рт.ст.	Стадия глаукомы	Скорость прогрессирования на основании данных периметрии, dB/год	Индекс OSDI, баллы	Время разрыва слезной пленки, с
12	2-я	0,27	6,8	13
13	1-я	0,09	11,4	10
12	1-я	0,13	10,4	16
10	2-я	0,54	20,8	8
14	3-я	0,16	8,3	11
11	2-я	0, 06	10,4	9
10	2-я	0,31	16,6	10



Динамика показателей качества жизни (баллы) за 10 лет наблюдения.
Changes in quality of life (points) during the 10-year follow-up.

дование, отмечали режим однократного применения, а также очень хорошую переносимость препарата. Оценка качества жизни при помощи опросника NEI-VFQ продемонстрировала не только отсутствие ухудшения, но и некоторое улучшение за 10 лет наблюдения **(см. рисунок)**. Приверженность лечению по шкале Мориски—Грина расценивали как высокую у всех пациентов, при этом у 5 человек оценка составила 7 баллов, а у 2 — 8 баллов. Дополнительное лечение потребовалось в 4 случаях из 7. Двум пациентам была выполнена селективная лазерная трабекулопластика, еще 2 — назначен бримонидин. У оставшихся 3 пациентов терапию не меняли в течение всего периода наблюдения. Целевой уровень ВГД и хороший контроль суточных колебаний был достигнут в 6 случаях из 7, что подтверждалось стабильным течением глаукомного процесса **(табл. 2)**.

У 1 пациента с системной гипотензией, получавшего ФК латанопрост/тимолол 1 раз в день и бримонидин 2 раза в день, отмечены суточные колебания ВГД в пределах 6—7 мм рт.ст., ставшие, по-видимому, причиной умеренного прогрессирования

глаукомного процесса. Комплексная оценка состояния глазной поверхности при помощи опросника OSDI продемонстрировала признаки синдрома сухого глаза легкой степени лишь у 1 пациента, получавшего два вида капель. В остальных случаях значимых признаков патологии выявлено не было.

Обсуждение

Глаукома является хроническим неизлечимым заболеванием, требующим пожизненного лечения. Мониторинг глаукомы и оценка эффективности лечения, его безопасности и переносимости происходят на протяжении всей жизни пациента. Тем не менее лишь в единичных работах представлены данные о длительном (более 3—5 лет) наблюдении за пациентами с глаукомой. Так, A. Alm и соавторы представили данные о 5-летнем наблюдении за пациентами с различными формами глаукомы, получавшими латанопрост 0,005% (Ксалатан) и ФК латанопрост/тимолол (Ксалаком) [32, 33]. Авторами отмечена хорошая переносимость препаратов, позволившая избежать смены терапии, связанной с возникновением побочных эффектов. Это качество является особенно ценным при невозможности регулярного посещения офтальмолога, что в условиях пандемии фактически случилось с каждым пациентом, страдающим глаукомой [34]. Уменьшение частоты нежелательных явлений (как местных, так и системных) описано именно для пациентов, получавших ФК латанопрост/тимолол [35], и может быть объяснено не только снижением кратности закапывания, но и уникальным механизмом действия комбинации латанопрост/тимолол [36]. Все перечисленное приобретает особое значение у пациентов с ГНД, которые в среднем моложе, чем большинство глаукомных пациентов, а снижение ВГД у них представляет собой более сложную задачу. Данные, полученные в настоящей работе, подтверждают возможность многолетнего применения ФК латанопрост/тимолол у пациентов с ГНД с сохранением высоких показателей качества жизни.

Заключение

ФК латанопрост/тимолол является высокоэффективным и безопасным средством для долгосрочного лечения ГНД. Высокая приверженность лечению, основанная на многолетнем опыте использования и доверии препарату и производителю, также способствует повышению эффективности терапии.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: Е.К., А.З.
Сбор и обработка материала: Е.К., А.З.
Статистическая обработка: Е.К.
Написание текста: Е.К.
Редактирование: Е.К.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Офтальмология.* Национальное руководство. Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., Нероева В.В., Тахчиди Х.П. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018.
Oftal'mologiya. Natsional'noe rukovodstvo [Ophthalmology. National guideline]. Eds Avetisov SE, Egorov EA, Moshetova LK, Neroev VV, Takhchidi KhP. M.: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.).
2. Konstas AG, Schmetterer L, Costa VP, et al. Current and emerging fixed combination therapies in glaucoma: a safety and tolerability review. *Expert Opin Drug Saf.* 2020;19(11):1445-1460.
https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1826928
3. Xing Y, Zhu L, Zhang K, Huang S. The efficacy of the fixed combination of latanoprost and timolol versus other fixed combinations for primary open-angle glaucoma and ocular hypertension: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2020;15(2):e0229682. Epub 2020 Feb 27.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229682
4. *Национальное руководство по глаукоме для практикующих врачей.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
Nacional'noe rukovodstvo po glaukome dlya praktikuyushchih vrachej [National guideline for glaucoma for practitioners]. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
5. *Ксалаком.* Инструкция по применению. П N013924/01.
Instruction for use: *Xalacom.* P N013924/01. (In Russ.).
6. Клинические рекомендации. Глаукома первичная открытоугольная — 2020. Утверждены Минздравом РФ.
Klinicheskie rekomendacii. Glaukoma pervichnaya otkrytougol'naya — 2020. Utverzhdeny Minzdravom RF [Clinical guidelines. Primary open-angle glaucoma — 2020. Approved by the Ministry of Health of the Russian Federation]. (In Russ.).
7. Xing Y, Jiang FG, Li T. Fixed combination of latanoprost and timolol vs the individual components for primary open angle glaucoma and ocular hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* 2014;7(5):879-890. Epub 2014 Oct 18.
https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.26
8. Cheng JW, Cheng SW, Gao LD, Lu GC, Wei RL. Intraocular pressure-lowering effects of commonly used fixed-combination drugs with timolol: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2012;7(9):e45079.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045079
9. Казанфарова М.А., Алексеев И.Б., Линденбратен А.Л., Кочергин С.А. Современные подходы к повышению эффективности скрининга глаукомы в рамках системы диспансеризации. РМЖ. *Клиническая офтальмология.* 2019;19(3):122-127.
Kazanfarova MA, Alekseev IB, Lindenbraten AL, Kochergin SA. Improving effectiveness of glaucoma screening during prophylactic medical examinations: current approaches. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology = RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija.* 2019;19(3):122-127. (In Russ.).
https://doi.org/10.32364/2311-7729-2019-19-3-122-127
10. Рыков С.А., Витовская О.П. Скрининг первичной глаукомы — за или против? Приглашение к дискуссии. РМЖ. *Клиническая офтальмология.* 2010;(4):131-134.
Rykov SA, Vitovskaya OP. Screening of POAG — pros and cons. Invitation for discussion. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology = RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija.* 2010;(4):131-134. (In Russ.).
11. Lazcano-Gomez G, Ramos-Cadena MLA, Torres-Tamayo M, Hernandez de Oteyza A, Turati-Acosta M, Jimenez-Román J. Cost of glaucoma treatment in a developing country over a 5-year period. *Medicine* (Baltimore). 2016;95(47):e5341.
https://doi.org/10.1097/MD.0000000000005341
12. Cheng JW, Cai JP, Wei RL. Meta-analysis of medical intervention for normal tension glaucoma. *Ophthalmology.* 2009;116(7):1243-1249.
https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.01.036

13. Kim TW, Kim M, Lee EJ, Jeoung JW, Park KH. Intraocular pressure-lowering efficacy of dorzolamide/timolol fixed combination in normal-tension glaucoma. *J Glaucoma*. 2014;23(5):329-332. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3182741f4d
14. Kim JM, Kim TW, Kim CY, Kim HK, Park KH. Comparison of the intraocular pressure-lowering effect and safety of brimonidine/timolol fixed combination and 0.5% timolol in normal-tension glaucoma patients. *Jpn J Ophthalmol*. 2016;60(1):20-26. https://doi.org/10.1007/s10384-015-0420-2
15. The effectiveness of intraocular pressure reduction in the treatment of normal-tension glaucoma. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(4):498-505. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(98)00272-4
16. Leske MC, Heijl A, Hyman L, et al. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. 2007;114(11):1965-1972. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.03.016
17. Takagi Y, Santo K, Hashimoto M, Fukuchi T. Ocular hypotensive effects of prostaglandin analogs in Japanese patients with normal-tension glaucoma: a literature review. *Clin Ophthalmol*. 2018;12:1837-1844. Epub 2018 Sep 21. https://doi.org/10.2147/OPTH.S166657
18. Еричев В.П., Туманов В.П., Панюшкина Л.А., Федоров А.А. Сравнительный анализ морфологических изменений в зрительных центрах при первичной глаукоме и болезни Альцгеймера. *Национальный журнал Глаукома*. 2014;13(3):5-13. Erichev VP, Tumanov VP, Panyushkina LA, Fedeorov AA. Comparative analysis of morphological changes in the optic centers in patients with glaucoma and Alzheimer's disease. *Natsional'nyi zhurnal glaukoma*. 2014;13(3):5-13. (In Russ.).
19. Maurano STP, da Silva DJ, Ávila MP, Magacho L. Cognitive evaluation of patients with glaucoma and its comparison with individuals with Alzheimer's disease. *Int Ophthalmol*. 2018;38(5):1839-1844. https://doi.org/10.1007/s10792-017-0658-4
20. Mercer R, Mathew RG, Henein C. Infographic: Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study (CNTGS). *Eye* (Lond). 2021;35(10):2667-2668. https://doi.org/10.1038/s41433-021-01431-2
21. Wang R, Tang Z, Sun X, et al. White Matter Abnormalities and Correlation With Severity in Normal Tension Glaucoma: A Whole Brain Atlas-Based Diffusion Tensor Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(3):1313-1322. https://doi.org/10.1167/iovs.17-23597
22. Nasaruddin NH, Yusoff AN, Kaur S. Functional MRI Characteristics in Visual Cortex (BA 17, 18 and 19) Corresponding to the visual field of normal, glaucoma suspect (GS) and primary open angle glaucoma (POAG) patients. *Jurnal Sains Kesihatan Malaysia*. 2017;15:27-32. https://doi.org/10.17576/JSKM-2017-1501-04
23. Петров С.Ю. Современный взгляд на глаукому нормального давления. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(6):57-64. Petrov SYu. Modern view on normal-tension glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(6):57-64. (In Russ.).
24. Курышева Н.И. Долгосрочное применение латанопроста в лечении глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):125-132. Kurysheva NI. Long-term use of latanoprost in the treatment of glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(2):125-132. (In Russ.).
25. Курышева Н.И., Азизова О.А., Пирязев А.П. Сравнительное исследование антиоксидантной активности комбинированных препаратов для местного гипотензивного лечения глаукомы. *Российский офтальмологический журнал*. 2013;2(6):41-44. Kurysheva NI, Azizova OA, Piryazev AP. A Comparative Study into Antioxidant Activity of Fixed Combinations in Topical Glaucoma Treatment. *Rossiiskii oftal'mologicheskii zhurnal*. 2013;2(6):41-44. (In Russ.).
26. Fuma S, Shimazawa M, Imamura T, et al. Neuroprotective Effect of Ocular Hypotensive Drugs: Latanoprost/Timolol in Combination Are More Effective than Each as Monotherapy in RGC-5. *Biol Pharm Bull*. 2016;39(2):192-198. https://doi.org/10.1248/bpb.b15-00584
27. Shoji T, Sato H, Mizukawa A, et al. Hypotensive effect of latanoprost/timolol versus travoprost/timolol fixed combinations in NTG patients: a randomized, multicenter, crossover clinical trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(9):6242-6247. Epub 2013 Sep 17. https://doi.org/10.1167/iovs.13-11942
28. Igarashi R, Togano T, Sakaue Y, Yoshino T, Ueda J, Fukuchi T. Effect on intraocular pressure of switching from latanoprost and travoprost monotherapy to timolol fixed combinations in patients with normal-tension glaucoma. *J Ophthalmol*. 2014;2014:720385. https://doi.org/10.1155/2014/720385
29. Suzuki K, Otsuka N, Hizaki H, Hashimoto M, Kuwayama Y; Tafluprost/Timolol Versus Latanoprost/Timolol (TTVLT) Study Group. Multicenter, Randomized, Controlled Study Comparing Tafluprost/Timolol Fixed Combination with Latanoprost/Timolol Fixed Combination in Primary Open-Angle Glaucoma and Ocular Hypertension [published correction appears in Adv Ther. 2019;36(2):492-494]. *Adv Ther*. 2018;35(6):796-808. https://doi.org/10.1007/s12325-018-0718-9
30. Lou H, Wang H, Zong Y, Cheng JW, Wei RL. Efficacy and tolerability of prostaglandin-timolol fixed combinations: an updated systematic review and meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2015;31(6):1139-1147. https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1039504
31. Rahman MQ, Montgomery DM, Lazaridou MN. Surveillance of glaucoma medical therapy in a Glasgow teaching hospital: 26 years' experience. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(12):1572-1575. https://doi.org/10.1136/bjo.2008.151522
32. Alm A, Schoenfelder J, McDermott J. A 5-year, multicenter, open-label, safety study of adjunctive latanoprost therapy for glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(7):957-965. https://doi.org/10.1001/archopht.122.7.957
33. Alm A, Grunden JW, Kwok KK. Five-year, multicenter safety study of fixed-combination latanoprost/timolol (Xalacom) for open-angle glaucoma and ocular hypertension. *J Glaucoma*. 2011;20(4):215-222. https://doi.org/10.1097/IJG.0b013e3181e08121
34. Ayub G, de Vasconcelos JPC, Costa VP. The Impact of Covid-19 in the Follow-Up of Glaucoma Patients in a Tertiary Center: A Comparison Between Pre-Pandemic and Pandemic Periods. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4381-4387. Epub 2021 Nov 3. https://doi.org/10.2147/OPTH.S334147
35. Diestelhorst M, Larsson LI; European-Canadian Latanoprost Fixed Combination Study Group. A 12-week, randomized, double-masked, multicenter study of the fixed combination of latanoprost and timolol in the evening versus the individual components. *Ophthalmology*. 2006;113(1):70-76. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2005.06.027
36. Карлова Е.В. Фиксированная комбинация латанопрост/тимолол: механизм действия и новые аспекты клинической практики. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2014;14(3):127-131. Karlova EV. Latanoprost/Timolol fixed combination: Mechanism of Action and new Aspects of Clinical Practice. Russian Journal of Clinical Ophthalmology = *RMZh. Klinicheskaja oftal'mologija*. 2014;14(3):127-131. (In Russ.).

Поступила 25.04.2022
Received 25.04.2022
Принята к печати 07.05.2022
Accepted 07.05.2022



Присоединяйтесь к порталу VIATRIS CONNECT

Уважаемый(-ая) коллега!

Компания VIATRIS приглашает Вас присоединиться к универсальной онлайн-платформе для медицинских специалистов VIATRIS CONNECT

Отсканируйте QR-код или перейдите по ссылке:
www.viatrisconnect.ru

- Информация по препаратам Viatris
- Вебинары, конференции, конгрессы
- Медицинские новости
- Информация по терапевтическим направлениям

ПОЧИТАТЬ:

Курышева Н.И.
Долгосрочное применение латанопроста в лечении глаукомы

Газизова И.Р. и др.
Режим назначения ФК в контроле уровня ВГД у больных глаукомой

ПОСМОТРЕТЬ:

Карлова Е.В., Зверева О.Г.
Псевдоэксфолиативная глаукома

Антонов А.А., Карлова Е.В.
Глаукома у пациентов после рефракционных операций

Лоскутов И.А., Курышева Н.И.
Глаукома: аксиомы и вопросы к обсуждению

VIATRIS
ООО «Виатрис».
125315, г. Москва, Ленинградский пр-т., д. 72, корп. 4, этаж 2, помещ./комн. 9/1. Тел.: + 7 (495) 130-0550. E-mail: ru.info@viatris.com

NON-2022-6620 21.04.2022

ВГД – внутриглазное давление.
ФК – фиксированные комбинации.

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 88-94
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803188

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 88-94
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803188

Этапы развития энергетической факохирургии

© Д.В. ТВЕРДОВА[1], С.Ю. КОПАЕВ[2]

[1]Краснодарский филиал ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Краснодар, Россия;
[2]ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Обзор научной литературы посвящен анализу этапов развития энергетической факохирургии с использованием ультразвука и лазера (в комбинированном или изолированном варианте): эрбиевого YAG-лазера, Nd:YAG-лазера 1,064 мкм для диссекции капсулы и ядра хрусталика, полностью лазерной технологии разрушения хрусталика с Nd:YAG-лазером 1,44 мкм без мануальных, вакуумных и ультразвуковых усилий, фемтосекундной лазерной ассистенции с роботизированной транскорнеальной доставкой излучения в полость глаза.

Ключевые слова: *факоэмульсификация, Nd:YAG-лазер 1,064 мкм, Nd:YAG-лазер 1,44 мкм, факоэмульсификация с фемтосекундной лазерной ассистенцией.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Твердова Д.В. — https://orcid.org/0000-0002-8590-3721
Копаев С.Ю. — https://orcid.org/0000-0001-5085-6788
Автор, ответственный за переписку: Твердова Д.В. — e-mail: tverdii@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Твердова Д.В., Копаев С.Ю. Этапы развития энергетической факохирургии. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):88–94. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803188

Historical development of energetic cataract surgery

© D.V. TVERDOVA[1], S.YU. KOPAEV[2]

[1]Krasnodar branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Krasnodar, Russia;
[2]S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Moscow, Russia

ABSTRACT

This article reviews scientific literature analyzing the history of ultrasound and laser phaco surgery of combined or isolated designs: erbium YAG laser, 1.064 μm Nd:YAG laser for dissection of the lens capsule and nucleus, exclusively-laser technique of lens destruction with 1.44 μm Nd:YAG laser without manual, vacuum or ultrasonic action, femtosecond laser assistance with automated transcorneal delivery of radiation into the eye cavity.

Keywords: *phacoemulsification, 1.064 μm Nd:YAG laser, 1.44 μm Nd:YAG, femtosecond laser-assisted phacoemulsification.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Tverdova D.V. — https://orcid.org/0000-0002-8590-3721
Kopayev S.Yu. — https://orcid.org/0000-0001-5085-6788
Corresponding author: Tverdova D.V. — e-mail: tverdii@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Tverdova DV, Kopayev SYu. Historical development of energetic cataract surgery. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):88–94. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803188

Эра энергетической факохирургии началась в 60-х годах прошлого века. В качестве основного стандарта была принята ультразвуковая факоэмульсификация (УЗ-ФЭК). Помимо умелых рук хирурга, появилась необходимость в сложной компьютеризированной технике. Операция стала микроинвазивной, более быстрой, более безопасной и более эстетичной. Вместо разреза — прокол, вместо извлечения хрусталика — его измельчение и вымывание [1].

Однако, несмотря на постоянное совершенствование УЗ-технологии, не удается устранить главный имеющийся недостаток, так как он связан с физическими свойствами энергии. Рассеянная энергия ультразвука выходит за пределы хрусталика (в зоне от 30 до 40 мм от наконечника), вовлекая в волно-

вой фронт ткани переднего и заднего отрезков глаза с формированием свободных радикалов в зоне операции. При разрушении хрусталика «озвучиваются» все структуры глаза [2—5].

Если при хирургическом удалении неосложненных катаракт современная УЗ-техника позволяет получать в основном благоприятные клинические результаты операции, то при удалении плотных бурых ядерных и других осложненных катаракт (псевдоэксфолиативный синдром, патология связочного аппарата и др.) ситуация усугубляется. При удалении катаракт высокой плотности время работы ультразвука увеличивается на 45,5%, а мощность — в 1,7 раза (с 19 до 32%) [1, 6].

Введение этапа механического мануального разлома ядра, с одной стороны, уменьшает УЗ-нагрузку на чувствительные структуры глаза, а с другой — усиливает механическое воздействие на связочный аппарат хрусталика. После УЗ-ФЭК с механическим разломом ядра в 2% случаев отмечаются растяжение цинновой связки и отрыв волокон на отдельных участках, увеличивается потеря клеток заднего эпителия роговицы, возможен ожог в области роговичного тоннеля от нагретых стенок наконечника [7].

При проведении электронной микроскопии маркером побочного отрицательного воздействия ультразвука служит также изменение состояния эпителия ресничного тела в пигментном и беспигментном слоях после УЗ-ФЭК [7, 8]. В центральной зоне сетчатки многие исследователи фиксируют послеоперационные изменения в виде субклинического или клинически выраженного отека [2, 9, 10].

Согласно одним данным литературы, УЗ-ФЭК не оказывает отрицательного влияния на центральную область сетчатки. Согласно другим, после операции, при флюоресцентной ангиографии [11], а также по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) [12] отмечается транзиторное увеличение центрального отдела сетчатки или субклинические формы макулярного отека в глазах без сопутствующей патологии, что расценивается как побочное повреждающее действие ультразвука [1, 13]. Риск развития макулярного отека повышается у пациентов с сахарным диабетом, миопией, глаукомой, воспалением сосудистой оболочки, дистрофией сетчатки и может превышать 40% [14].

В связи с тем что катаракта является одной из главных причин обратимой слепоты и инвалидности по зрению, востребованность факохирургии ежегодно растет; актуальным стал поиск альтернативной энергии, не уступающей ультразвуку, но более безопасной и лишенной присущих последнему недостатков.

В 80-х годах прошлого века на помощь ультразвуку в хирургии катаракты приходит лазерное излучение. Лазерные импульсы можно четко сфокусировать на хрусталик через роговицу для выполнения капсулорексиса и размягчения передних слоев хрусталика. Набухшие фрагменты ядра удаляются вторым этапом, в период от нескольких часов до 2—4 сут, с использованием традиционной техники УЗ-ФЭК. Только в случае мягких катаракт удавалось удалить остатки ядра путем аспирации без использования ультразвука [15].

Основным достоинством двухэтапной хирургии с предварительным транскорнеальным лазерным размягчением хрусталика было уменьшение травматичности операции за счет сокращения времени работы ультразвука до 40%. Однако возникающие в межэтапный период факогенный иридоциклит и офтальмогипертензия, на фоне которых необходимо было проводить следующий этап операции, представляли собой отрицательную сторону методики. Уже в первые минуты после воздействия Nd:YAG-лазера с длиной волны 1,064 мкм на капсулу и вещество хрусталика возникали биохимические сдвиги (выброс вазодилататоров, образование свободных радикалов). По причине метаболических нарушений снижается тонус сосудов, нарушается кровоток в цилиарном теле, происходит выброс простагландинов и других биологически активных веществ, возникают отек дренажной системы глаза, обратный ток камерной влаги из склеральных коллекторов, отек сосудистой оболочки. Отмечена прямая пропорциональная зависимость между уровнем использования лазерной энергии и степенью повышения уровня внутриглазного давления (ВГД). Был сделан вывод о целесообразности использования лазера (Nd:YAG 1,064 мкм) только для вскрытия капсулы хрусталика [16].

Девяностые годы прошлого века — переходный этап от дистанционных транскорнеальных методик к использованию волоконно-оптических систем доставки энергии лазера в полость глаза. В технологии доктора J. Dodick (США) оптическое волокно в специальном наконечнике имеет на конце титановую пластинку. Излучение попадает на поверхность пластинки, вызывая ее колебания. Происходят разрушение вещества хрусталика и удаление его по узкому кольцевидному аспирационному каналу, расположенному в общем наконечнике вокруг лазерного световода. Данная методика позволяет разрушать только мягкие ядра из-за возможности использовать лишь минимальные субпороговые уровни энергии с ограниченной амплитудой колебаний титановой пластинки. По длительности операция уступает УЗ-ФЭК [17, 18].

Эрбиевый лазер с длиной волны излучения 2,94 мкм в эксперименте позволял создать высокую плотность энергии в объеме 2—3 мкм, однако низкая эффективность лазерного дробления ядра хрусталика непосредственно в глазном яблоке, повышенная ломкость, токсичность и высокая цена циркониевых и сапфировых световодов не позволили широко использовать его в клинической практике [19, 20].

Принципиально новый метод применения лазерной энергии в хирургии катаракты был предложен в России, в МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова» на основе Nd:YAG-лазера с уникальной длиной волны 1,44 мкм, которая в то время не использовалась в медицине [21]. Появилась возможность дробления ядер любой плотности, включая бурые и осложненные катаракты [7]. Это первая и до настоящего времени единственная в мире полностью лазерная технология разрушения ядра хрусталика без дополнительных мануальных, вакуумных и ультразвуковых усилий. По целому ряду параметров данная методика является более щадящей по сравнению с УЗ-ФЭК [22]. Физикам удалось получить уникальную генерацию излучения на третьей, наиболее слабой, гармонике кристалла иттриево-алюминиевого граната. Две другие гармоники, которые принято считать основными для неодимового лазера, — 1,064 мкм и 1,32 мкм — отсекаются путем использования специальной конструкции резонатора лазера системой фокусировочных линз в узле ввода излучения в оптическое волокно. Nd:YAG-лазер 1,44 мкм обеспечивает фотомеханическое разрушение и расслоение ткани хрусталика (механизм «хрупкого раскалывания»). Формируются своеобразные «биотрещины», и при их пересечении происходит самопроизвольное отделение фрагментов хрусталика. Исключаются дополнительные механические усилия. Впервые был применен бимануальный (биаксиальный) принцип разделения энергетических и гидродинамических функций в энергетической катарактальной хирургии. Три основные функции находятся в двух руках хирурга. Один наконечник обеспечивает доставку лазерной энергии, второй — берет на себя две другие (водные) функции: ирригацию и аспирацию. Апробированный режим работы лазера в свободной генерации лазерных импульсов, с длительностью импульса 250 мкс и энергией 100—250 мДж, обеспечивает необходимый уровень эффективности операции [23—25]. Холодный лазерный наконечник позволяет полностью герметизировать полость глаза в ходе операции. Это обеспечивает стабильность ВГД, сводит к минимуму флюктуацию иридо-хрусталиковой диафрагмы и расстройства микроциркуляции в увеальном тракте, сокращает риск развития послеоперационного воспаления, создает необходимые условия для работы на максимально глубокой передней камере, сокращает объем ирригации [26]. В отличие от УЗ-ФЭК, операция начинается с формирования центрального «кратера» в ядре хрусталика. Стенки кратера удерживают капсульный мешок в расправленном состоянии, препятствуя спадению листков капсульного мешка и предотвращая тем самым тракции цинновой связки. Безопасность лазерной экстракции катаракты (ЛЭК) обеспечивается спецификой распространения в веществе хрусталика энергии, которая не выходит за пределы его капсулы [7]. Энергия поглощается водой на расстоянии до 1,0 мм от лазерного наконечника. По результатам проведенных электронно-микроскопических исследований, не выявлено изменений в цилиарном, стекловидном теле и сетчатке [8, 27, 28].

Усовершенствованный вариант отечественной технологии ЛЭК включает принципиально новый лечебно-профилактический компонент. Одним оптическим волокном в полость глаза доставляются два вида разноцелевых излучений: эндодиссектор Nd-YAG 1,44 мкм, способный разрушать хрусталик любой степени плотности, и низкоинтенсивное излучение гелий-неонового лазера (He-Ne 0,63 мкм), которое одновременно выполняет три важные функции: является биостимулятором репаративных процессов (подавляет воспалительный процесс в начальной фазе его возникновения, предотвращая развитие послеоперационных изменений тканей глаза), цветовым маркером для невидимого высокоэнергетического излучения лазера-эндодиссектора и осветителем в полости глаза. Научные исследования позволили выявить эффект активации системы антиапоптоза, пролонгирования сроков переживания клеточных культур заднего эпителия роговицы как на клеточном, так и на органно-тканевом уровне. В сравнении с УЗ-ФЭК отмечена в 2 раза меньшая потеря клеток заднего эпителия роговицы после удаления плотных катаракт [1, 29, 30].

В 2008 г., как вызов прошлому, снова возник интерес к двухэтапной комбинированной хирургии катаракты. УЗ-ФЭК стала сопровождаться использованием фемтосекундного лазера с роботизированной транскорнеальной доставкой излучения в полость глаза и ОКТ-контролем глубины его прохождения в полость глаза.

Фемтолазер используется на предварительном этапе для подготовки роговичных тоннелей, проведения капсулорексиса и насечек в ядре хрусталика, снижая время эффективного действия ультразвука на 30—60% в процессе последующей УЗ-ФЭК [31, 32]. Элементы автоматизации, по мнению сторонников метода, позволяют обеспечить точность и воспроизводимость заданных параметров ширины, длины и профиля роговичного разреза, обеспечивают максимальную прогнозируемость рефракционного результата, крайне важного при имплантации аккомодирующих интраокулярных линз (ИОЛ) и ИОЛ премиум-класса [33, 34].

Существует и другое мнение о нецелесообразности дополнительной фемтонагрузки для закрытой полости глаза (пузыри газа, повышение ВГД), так как проколы роговицы микроножом не связаны с какими-либо трудностями: они локализуются в условиях полной визуализации, имеют ровные края без зазубрин, не требуют второго инструмента (шпателя), чтобы раскрыть разрез. Известно, что из-за вакуумной деформации роговицы или микродвижений глаза в процессе наложения вакуумной системы ча-

сто нарушается положение планируемых фемторазрезов относительно лимба из-за того, что у многих пациентов роговица имеет неправильную — овальную или эллипсовидную — форму. Соответственно в таких ситуациях основной разрез оказывается не у лимба и выполняется или слишком центрально (более «роговично»), или наоборот. Разрезы, сформированные ближе к конъюнктиве, требуют нового вскрытия, а смещение разреза к центру от лимба приводит к неудобству выполнения последующих хирургических манипуляций [35, 36].

Некоторые отечественные и зарубежные коллеги видят преимущество циркулярного, идеально центрированного фемтолазерного капсулорексиса в том, что исключаются наклон и децентрация ИОЛ, периферическая часть линзы равномерно покрывается краем передней капсулы [37—39]. Однако не все ученые разделяют эту позицию. Результаты мультицентрового исследования (ФЭК; 635 глаз) в клиниках Англии и Австрии не выявили достоверной степени децентрации или наклона ИОЛ при явно эксцентричном капсулорексисе. Они не выявили значимого влияния на рефракцию глаза и глубину передней камеры и, подтвердив, что указанные преимущества фемтолазерного капсулорексиса носят теоретический характер и не подтверждаются практикой [40]. Следует отметить, что правильное положение ИОЛ зависит не только (и не столько) от строгой формы и центрированности капсулорексиса, но и от соотношения размеров капсульного мешка и гаптики линзы, от полноты и равномерности эвакуации хрусталиковых масс на периферии, от сохранности зонулярного кольца, наличия или отсутствия синехий и т.д. [1].

Имеются также данные о том, что соприкосновение идеального капсулорексиса с идеальной поверхностью ИОЛ в ряде случаев приводит к их сращению и возникновению зрачкового блока с помутнением содержимого капсулы, в то время как в парных глазах пациентов незначительная нециркулярность капсулорексиса спасала от полного сращения и зрачкового блока [41].

Особое внимание уделяется устойчивости капсульного отверстия после лазерного капсулорексиса к разрыву в процессе операции. Впервые в истории лазерный эндоокулярный капсулорексис с помощью световода в контактном режиме с капсулой хрусталика был выполнен Nd:YAG-лазером с длиной волны 1,44 мкм. Было показано, что край капсулы после лазерного воздействия более устойчив к растяжению и разрыву в сравнении с диатермическим воздействием, но менее устойчив в сравнении с мануальным капсулорексисом [42]. Фемтосекундный лазер обеспечивает микроточечное воздействие на капсулу хрусталика, оставляет фестончатые края, поддающиеся радиальным разрывам [43].

Для улучшения качества края фемтолазерного капсулорексиса прибегают к учащению лазерных перфораций и увеличению энергии в импульсе, переводя «фестончатость» в «зазубренность», но при этом увеличивается количество продуктов деструкции вещества капсулы и газовых пузырей в закрытом объеме передней камеры глаза, что поддерживает повышенный уровень ВГД, увеличивается воздействие на задний эпителий роговицы.

Понятно, что при катарактах, осложненных псевдоэксфолиативным синдромом, подвывихом хрусталика, при молочных катарактах желательно формирование переднего капсулорексиса без нагрузки на циннову связку [44, 45]. Следует также отметить, что при перезрелых катарактах выход молочной жидкости в переднюю камеру в случае транскорнеальной фемтолазерной ассистенции без одновременной аспирации существенно нарушает прозрачность влаги, осложняет или даже исключает возможность завершения фемтокапсулотомии [46]. Внедрение фемтосопровождения отражается и на этапе гидродиссекции. Описано явление лазер-индуцированного слипания передней капсулы с передними кортикальными слоями в процессе формирования капсулорексиса [47].

Затруднения при выполнении гидродиссекции, гидроделинеации и иммобилизации ядра в переполненной пузырями полости капсулы обусловлены не только снижением визуализации хирургических манипуляций, но и главным образом тем, что задний полюс хрусталика остается непросеченным из-за необходимости соблюдения так называемой зоны безопасности — от 700 до 1000 мкм около капсулы хрусталика. Кроме того, нанесение лазерных насечек возможно только в пределах зрачка, который под действием фемтоэнергии стремится к сокращению. Вся периферия хрусталика недоступна для лазерного воздействия. Этим объясняется необходимость дополнительных мануальных приемов фрагментации хрусталика [48].

В результате фемтолазерной диссекции капсулы и ядра хрусталика, при отсутствии дренажного сопровождения в закрытой полости глаза аккумулируются продукты распада тканей и пузырьки газа, усиливающие ВГД, что чревато возможностью разрыва задней капсулы хрусталика с дислокацией ядра в полость стекловидного тела [49].

Наложение вакуумного кольца в высокочувствительной зоне глаза, в проекции расположения цилиарного тела и дренажных путей, ведет к повышению ВГД, а после снятия кольца остаются множественные кровоизлияния в конъюнктиве вокруг роговицы, рассасывающиеся в течение 1—2 нед. Роговица при вакуумной апланации меняет физиологическую архитектонику и идеальную прозрачность, что может сказаться на качестве последующих этапов операции [35, 50].

Серьезной проблемой гибридной лазерной факохирургии является лазер-индуцированный миоз,

возникающий в 12—50% случаев после фемтосопровождения, что создает для хирурга определенные технические трудности на основном этапе. Корейские офтальмологи выявили определенную корреляционную зависимость между риском сужения зрачка и плотностью хрусталика, глубиной и площадью фемтофрагментации ядра, площадью роговичных операционных разрезов, возрастом пациента, цветом радужки, исходной величиной мидриаза и близостью фемтолазерного капсулорексиса к зрачковому краю, повышением ВГД. Не выявлено корреляционной связи со временем наложения вакуума и временем ожидания второго этапа [51].

Российские ученые в качестве наиболее существенных индикаторов риска развития интраоперационного миоза называют возраст пациента, плотность хрусталика, исходный диаметр зрачка, время ожидания второго этапа операции. Рекомендована оптимальная фемтолазерная энергия 5 мДж для проведения передней капсулотомии, временной промежуток между фемтоэтапом и ФЭК не более 15 мин. Целесообразно смещение линии приложения лазерной энергии на максимально возможном удалении от радужной оболочки [52—54].

Отечественные и зарубежные ученые единогласно связывают причину миоза с выбросом простагландинов — короткоживущих гормоноподобных веществ, воздействующих на окружающие ткани, вызывающих сокращение гладких мышц и уменьшение площади зрачка [55]. Максимальный выброс простагландинов происходит во время капсулотомии. Имеются данные о том, что включение в предоперационную подготовку нестероидных противовоспалительных препаратов снижает частоту сужения зрачка более чем в 10 раз из-за снижения концентрации интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли β во влаге передней камеры глаза [52]. Имеется рекомендация добавлять ингибиторы синтеза простагландинов в ирригационный раствор в процессе операции [56].

Несмотря на то что двухэтапная хирургия катаракты с фемтолазерным дополнением позиционируется некоторыми авторами как идеальное прецизионное, прогнозируемое вмешательство, обеспечивающее повторяемые одинаковые автоматизированные действия, авторы клинических исследований отмечают ряд нежелательных проявлений: случаются сбои в работе лазера, которые заставляют хирургов регистрировать их как осложнения. К таковым относят субконъюнктивальные кровоизлияния, миоз, незавершенность («мостики») и разрывы капсулорексиса, разрывы задней капсулы хрусталика, люксацию ядра, повреждение заднего эпителия роговицы, синдром капсульного блока, незавершенный фемтосекундный лазерный этап из-за потери вакуума, лишающий смысла саму лазерную ассистенцию. Данные состояния описываются в диапазоне от 0 до 2,5% случаев [57]. Для исключения данных осложнений авторы рекомендуют перед операцией оценивать адекватность поведения пациента, учитывать размер глазной щели, состояние конъюнктивы, достаточность анестезии, убедиться в правильности наложения вакуумной системы.

В настоящее время еще остаются дискуссионные вопросы по поводу фемтолазерной опции в хирургии катаракты, для ответа на которые пока не найдено убедительных данных. Среди них вопросы рационального соотношения финансовых и организационных затрат с уровнем дополнительно приобретаемой эффективности и безопасности операции.

Накопление опыта использования различных видов энергии в хирургии катаракты, а также углубленное изучение функционального состояния органа зрения в послеоперационном периоде позволят определить наиболее эффективную и безопасную хирургическую технологию.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Копаев С.Ю., Малюгин Б.Э., Копаева В.Г. Клинико-функциональные результаты хирургии катаракты с использованием комбинации неодимового ИАГ (1,44 мкм) и гелий-неонового (0,63 мкм) лазерных источников для фрагментации хрусталика. *Офтальмохирургия*. 2014; (4):22-28.
Kopaev SYu, Malyugin BE, Kopaeva VG. Clinical and Functional Results of Cataract Surgery Employing a Combination of Nd-YAG (1.44 μm) and He-Ne (0.63 μm) Laser Radiation for Crystalline Lens Fragmentation. *Oftal'mohirurgija*. 2014;(4):22-28. (In Russ.).
2. Федоров С.Н., Тимошкина Н.Т., Малюгин Б.Э., Ходжаев Н.С., Захлюк М.И. Клинико-экспериментальное обоснование метода интраоперационной защиты стекловидного тела и сетчатки при факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ на миопических глазах. *Офтальмохирургия*. 2000;(1):14-21.
Fyodorov SN, Timoshkina NT, Malyugin BE, Khodzhaev NS, Zakhlyuk MI. Clinical and experimental substantiation of the method of intraoperative protection of the vitreous body and retina during phacoemulsification with IOL implantation in myopic eyes. *Oftal'mohirurgija*. 2000;(1):14-21. (In Russ.).
3. Копаев С.Ю., Борзенок С.А., Копаева В.Г. Эндоокулярное биостимулирующее воздействие низкоинтенсивного излучения гелий-неонового лазера 0,63 мкм на клетки заднего эпителия роговицы в процессе экстракции катаракты. *Практическая медицина*. 2018;16(9):126-129.
Kopaev SYu, Borzenok SA, Kopaeva VG. Endocular biostimulating effect of 0.63 micron low-intensity helium-neon laser radiation on posterior corneal epithelium cells during cataract extraction. *Prakticheskaya meditsina*. 2018;16(9):126-129. (In Russ.).
https://doi.org/10.32000/2072-1757-2018-9-126-129
4. Малюгин Б.Э., Тимошкина Н.Т., Джндоян Г.Т., Верзин А.А. Результаты факоэмульсификации с имплантацией ИОЛ в сочетании с непроникающей тоннельной склеропластикой. *Офтальмохирургия*. 1997; (3):49-57.
Malyugin BE, Timoshkina NT, Dzhndoyan GT, Verzin AA. Results of phacoemulsification with IOL implantation in combination with a non-penetrating tunnel scleroplasty. *Oftal'mohirurgija*. 1997;(3):49-57. (In Russ.).
5. Малюгин Б.Э., Багров С.Н., Ропкина Т.И., Маклакова И.А., Петренко А.Е., Емельянова А.И., Васин В.И., Верзин А.А., Семикова М.В. Клинико-экспериментальное обоснование использования вискомидриатика при факоэмульсификации осложненных катаракт. *Офтальмохирургия*. 2002;(1):29-36.

Malyugin BE, Bagrov SN, Ronkina TI, Maklakova IA, Petrenko AE, Emelyanova AI, Vasin VI, Verzin AA, Semikova MV. Clinical and experimental substantiation of the use of viscomidriatic in phacoemulsification of complicated cataracts. *Oftal'mohirurgija*. 2002;(1):29-36. (In Russ.).

6. Mencucci R, Ambrosini S, Ponchietti C, et al. Ultrasound thermal damage to rabbit corneas after simulated phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2005;31:2180-2186. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2005.04.043
7. Копаева В.Г., Андреев Ю.В. Лазерная экстракция катаракты. Под ред. Х.П. Тахчиди. М.: Издательство «Офтальмология»; 2011. Kopaeva VG, Andreev JuV. *Lazernaja jekstrakcija katarakty* [Laser extraction of cataract]. Ed. Kh.P. Takhchidi. Moscow: Oftal'mologija; 2011. (In Russ.).
8. Копаев С.Ю., Копаева В.Г., Борзенок С.А., Алборова В.У. Состояние эпителия цилиарного тела после лазерной и ультразвуковой факофрагментации. Электронно-микроскопическое исследование в эксперименте. Сообщение 2. *Офтальмохирургия*. 2014;(1):238. Kopaev SYu, Kopaeva VG, Borzenok SA, Alborova VU. The state of the epithelium of the ciliary body after laser and ultrasound phacofragmentation. Electron microscopic study in the experiment. Report 2. *Oftal'mohirurgija*. 2014;(1):238. (In Russ.).
9. Юсеф С.Н. Сравнительное исследование состояния заднего эпителия роговицы при применении различных технологий факоэмульсификации при катаракте. *Вестник офтальмологии*. 2012;128(6):34-37. Yusef SN. Comparative Study of Posterior Corneal Epithelium after Different Cataract Phacoemulsifiication Techniques. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2012;128(6):34-37. (In Russ.).
10. Иошин И.Э., Толчинская А.И., Калинников Ю.Ю., Оздербаева А.А. Профилактика макулярного отека при факоэмульсификации катаракты. *Российский офтальмологический журнал*. 2014;7(2):21-26. Ioshin IE, Tolchinskaya AI, Kalinnikov YuYu, Ozderbaeva AA. Prevention of macular edema after cataract phacoemulsification. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal*. 2014;7(2):21-26. (In Russ.).
11. Grewing R, Becker H. Retinal thickness immediately after cataract surgery measured by optical coherence tomography. *Ophthalmic Surg. Lasers*. 2000; 31(3):215-217. https://doi.org/10.3928/1542-8877-20000501-10
12. Biro Z, Balla Z, Kovacs B. Change of foveal and perifoveal thickness measured by OCT after phacoemulsification and IOL implantation. *Eye Vis (Lond)*. 2008;22(1):8-12. https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702460
13. Ursell PG, Spalton DJ, Whichcup SM. Cystoid macula edema after phacoemulsification with optical coherence tomography. *J Cataract Refract. Surg*.1999;25(2):1492-1497. https://doi.org/10.1016/S0886-3350(99)00196-0
14. Lobo CL, Faria PM, Soares MA, Bernardes RC, Cunda-Vaz JG. Macular alterations after small-incision cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2004;30:752-760. https://doi.org/10.1016/S0886-3350(03)00582-0
15. Zelman J. Photophaco fragmentation. *J Cataract Refract Surg*. 1987;13:287-289. https://doi.org/10.1016/S0886-3350(87)80072-X
16. Levy JH, Pisacano AM. Comparison of techniques and clinical results of YAG laser capsulotomy with two Q-switched unite. *J Am Intraocular Implant Soc*. 1985;11(2):131-133.
17. Dodick JM, Sperber LTD, Lally JM, Kazlas M. Neodymium-YAG Laser Phacolysis of the Human Cataractous Lens. *Arch Ophthalmol*. 1993;111(7): 903-904. https://doi.org/10.1001/archopht.1993.01090070021008
18. Федоров С.Н., Копаева В.Г., Андреев Ю.В. Использование лазерной энергии при удалении катаракты. В сб.: *Современные технологии хирургии катаракты*. М. 2000. Fyodorov SN, Kopaeva VG, Andreev YuV. Using of laser energy for cataract removal. In: *Sovremennye tehnologii hirurgii katarakty* [Modern technologies of cataract surgery]. M. 2000. (In Russ.).
19. Walsh JT, Deutsh TF. Er:YAG laser ablation of tissue: Mesurement of ablation rates. *Laser Surg Med*. 1989;9:327-337. https://doi.org/10.1002/lsm.1900090404
20. Neubaur CC, Stevens G. Erbium:YAG laser cataract removal: role of fiberoptic delivery system. *J Cataract Refract Surg*. 1999;25:514-520.
21. Федоров С.Н., Копаева В.Г., Андреев Ю.В., Ерофеев АВ, Гельфонд М.Л., Беликов А.В., Семенов А.Д., Тюрин В.С., Дылев Д.Н. *Способ лазерной экстракции катаракты. Патент РФ на изобретение №2102048/20.03.95. Бюл. №2 от 20.01.1998.* Fedorov SN, Kopaeva VG, Andreev JuV, Erofeev AV, Gel'fond ML, Belikov AV, Semenov AD, Tjurin VS, Dylev DN. *Sposob lazernoj jekstrakcii katarakty. Patent RF na izobretenie №2102048/20.03.95. Bjul. №2 ot 20.01.1998*. (In Russ.). https://patents.s3.yandex.net/RU2102048C1_19980120.pdf
22. Федоров С.Н., Копаева В.Г., Андреев Ю.В. и др. Лазерная экстракция катаракты. *Офтальмохирургия*. 1998;(3):3-10. Fyodorov SN, Kopaeva VG, Andreev YuV, et al. Laser cataract extraction. *Oftal'mohirurgija*. 1998;(3):3-10. (In Russ.).
23. Лексуткина Е.В., Крылов В.А., Копаева В.Г. Использование лазерной энергии Nd:YAG-лазера 1,44 мкм в хирургии перезрелых катаракт. *Офтальмохирургия*. 2005;(3):16-19. Leksutkina EV, Krylov VA, Kopaeva VG. Use of 1.44 mcm Nd:YAG laser energy in overmature cataract surgery. *Oftal'mohirurgija*. 2005;(3):16-19. (In Russ.).
24. Копаева В.Г., Андреев Ю.В., Беликов А.В., Кравчук О.В., Меньшиков А.Ю. Лазерная экстракция бурых катаракт с ND-YAG лазером 1,44 мкм. *Вестник офтальмологии*. 2002;118(1):22-26. Kopaeva VG, Andreev YuV, Belikov AV, Kravchuk OV, Menshikov AYu. Laser extraction of hard brown cataracts with ND-YAG laser 1.44 mcm. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2002;118(1):22-26. (In Russ.).
25. Тахчиди Х.П., Копаев С.Ю., Копаева В.Г., Щербаков М.И. Температурные характеристики работающих наконечников в процессе энергетической хирургии катаракты. *Офтальмохирургия*. 2009;(2):47-51. Takhchidi KhP, Kopaev SYu, Kopaeva VG, Shcherbakov MI. Thermovisometry of working tips in energy-utilizing cataract surgery. *Oftal'mohirurgija*. 2009;(2):47-51. (In Russ.).
26. Копаева В.Г., Кишкина В.Я., Андреев Ю.В. Флюоресцентно-ангиографическая оценка микроциркуляции радужки при лазерной экстракции катаракты с Nd:YAG 1,44 мкм лазером. *Вестник офтальмологии*. 2003;(1):26-31. Kopaeva VG, Kishkina VYa, Andreev YuV. Fluorescent-angiographic evaluation of the iridal microcirculation at cataract extraction by Nd:Yag-laser with wave length of 1.44 mcm. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2003;(1):26-31. (In Russ.).
27. Шпак А.А., Копаева В.Г., Андреев В.Ю., Руднева М.А., Дорохова М.Ю. Оптическая когерентная томография у больных с незрелой катарактой и артифакией. *Вестник офтальмологии*. 2006;122(4):18-20. Shpak AA, Kopaeva VG, Andreev YuV, Rudneva MA, Dorokhova MYu. Optic coherent tomography in patients with immature cataract and pseudophakia. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2006;122(4): 18-20. (In Russ.).
28. Балашевич Л.И., Загорулько А.М., Немсицверидзе М.Н. Состояние стекловидного тела и сетчатки после лазерной экстракции катаракты. *Материалы 1-й научно-практической конференции офтальмологов Южного Федерального Округа*. Ростов-на-Дону. 2005. Balashevich LI, Zagorulko AM, Nemsitsveridze MN. The state of the vitreous body and retina after laser cataract extraction. In: *Materialy 1-j nauchno-prakticheskoj konferencii oftal'mologov Juzhnogo Federal'nogo Okruga*. Rostov-on-Don. 2005. (In Russ.).
29. Сабурина И.Н., Копаев С.Ю., Копаева В.Г., Кошелева Н.В., Борзенок С.А. Экспериментальное исследование влияния комбинированного применения лазерного воздействия эндодиссектора Nd-YAG-1,44 мкм и биостимулирующего низкоэнергетического гелий-неонового лазера на культуру клеток пигментного эпителия сетчатки. *Журнал «Патогенез»*. 2014;(2):41-46. Saburina IN, Kopaev SYu, Kopaeva VG, Kosheleva NV, Borzenok SA. Experimental study of the effect of the combined use of the endodissector laser action of Nd-YAG-1.44 mcm and biostimulating low-energy helium-neon laser on the culture of cells of the retinal pigment epithelium. *Journal «Patogenez»*. 2014;(2):41-46. (In Russ.).
30. Пешев Л.П. Основные механизмы действия лазерного излучения на биологические ткани. В кн.: *Клиническая лазерология: Практическое руководство для врачей*. Саранск—Калуга: Изд-во «РАО-Пресс»; 2008. Peshev LP. Basic mechanisms of action of laser radiation on biological tissues. In: *Klinicheskaja lazerologija: Prakticheskoe rukovodstvo dlja vrachej* [Clinical laserology: A practical guide for physicians]. Saransk—Kaluga: Publishing house «RAO-Press»; 2008. (In Russ.).
31. Nagy ZZ, Takacs AI, Filkorn T, et al. Complications of femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2014;40(1):20-28.
32. Анисимова С.Ю., Анисимов С.И., Новак И.В., Полякова К.М., Трубилин А.В., Анисимова Н.С. Сравнительная оценка клинических результатов стандартной факоэмульсификации и факоэмульсификации с фемтолазерным сопровождением в условиях амбулаторной клиники. *Катарактальная и рефракционная хирургия*. 2013;13(2):17-21. Anisimova SYu, Anisimov SI, Novak IV, Polyakova KM, Trubilin AV, Anisimova NS. Comparative evaluation of the clinical results of standard phacoemulsification and femto-laser assisted phacoemulsification in the outpa-

tient clinic *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija*. 2013;13(2):17-21. (In Russ.).

33. Паштаев Н.П., Куликов И.В. Фемтосекундный лазер в хирургии катаракты. *Офтальмохирургия*. 2016;(3):74-79.
Pashtaev NP, Kulikov IV. Femtosecond laser in cataract surgery. *Oftal'mohirurgija*. 2016;(3):74-79. (In Russ.).
https://doi.org/10.25276/0235-4160-2016-3-74-80

34. Тахтаев Ю.В., Низаметдинова Ю.Ш., Шухаев С.В. Сравнительная оценка туннельного роговичного разреза, выполненного фемтосекундным лазером и кератомом. *Офтальмологические ведомости*. 2016; 9(2):5-13.
Takhtaev YuV, Nizametdinova YuSh, Shukhaev SV. The comparison of tunnel corneal incision performed with femtosecond laser and keratome. *Oftal'mologicheskie vedomosti*. 2016;9(2):5-13. (In Russ.).
https://doi.org/10.17816/OV925-13

35. Малюгин Б.Э. Технические особенности и клинические результаты использования современных фемтосекундных лазерных систем в хирургии хрусталика. Кто прав — скептики или энтузиасты? *Поле зрения. Газета для офтальмологов*. 2013;(6):1-3.
Malyugin BE. Technical features and clinical results of modern femtosecond laser systems using in lens surgery. Who is right — skeptics or enthusiasts? *Pole zrenija. Gazeta dlj oftal'mologov*. 2013;(6):1-3. (In Russ.).

36. Donaldson KE, Braga-Mele R, Cabot F, et al. Femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2013;39(11):1753-1763.
https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.09.002

37. Трубилин А.В., Пожарицкий М.Д. Фемтосекундный vs механический капсулорексис, что лучше? В сб.: *Офтальмология: итоги и перспективы: тезисы докладов*. М. 2015.
Trubilin AV, Pozharitskiy MD. Femtosecond vs mechanical capsulorhexis, which is better? In: *Oftal'mologija: itogi i perspektivy: tezisy dokladov* [Ophthalmology: results and prospects: abstracts]. M. 2015. (In Russ.).

38. Knorz MC, Nagy ZZ. Intraocular lens tilt and decentration measured by Scheimpflug camera following manual or femtosecond laser-created continuous circular capsulotomy. *J Refract Surg*. 2012;28(4):259-263.
https://doi.org/10.3928/1081597X-20120309-01

39. Малюгин 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. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2014; 130(6):80-88. (In Russ.).

40. Roibeard OE. Femto surgery. Study call into question benefit of femtocataract surgery's accuracy in capsulorhexis. *Eurotimes*. 2013;18(9):18.

41. Власенко А.В., Копаев С.Ю., Верзин А.А., Тимохов В.Л., Узунян Д.Г., Шормаз И.Н. Синдром капсульного блока после факоэмульсификации катаракты. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(4):86-97.
Vlasenko AV, Kopaev SYu, Verzin AA, Timokhov VL, Uzunyan DG, Shormaz IN. Capsularblock syndrome after cataract phacoemulsification. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(4):86-97. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma201913504186

42. Дрягина О.Б., Копаева В.Г., Копаев С.Ю., Гиноян А.А. Использование лазерной энергии для вскрытия передней капсулы хрусталика в ходе экстракции катаракты. *Лазерная медицина*. 2011;15(2):99.
Dryagina OB, Kopaeva VG, Kopaev SYu, Ginoyan AA. Using laser energy to open the anterior lens capsule during cataract extraction. *Lazernaja medicina*. 2011;15(2):99. (In Russ.).

43. Abell RG, Davies PE, Phelan D, Goemann K, McPherson ZE, Vote BJ. Anterior capsulotomy integrity after femtosecond laser-assisted cataract surgery. *Ophthalmology*. 2014;121:17-24.
https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.013

44. Белоножеко Я.В., Сорокин Е.Л., Терещенко Ю.А., Семенова Т.К. Анализ преимуществ фемтосекундного сопровождения факоэмульсификации возрастной катаракты в сочетании с исходным подвывихом хрусталика 1 степени. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016; (5):16-20.
Belonozhenko YaV, Sorokin EL, Tereshchenko YuA, Semenova TK. Analysis of the advantages of femtosecond assistance of age-related cataract phacoemulsification in combination with initial subluxation of the lens of the 1st degree. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*. 2016;(5):16-20. (In Russ.).

45. Твердова Д.В., Лексуткина Е.В., Копаева В.Г. Отечественная технология лазерной экстракции катаракты с фемтосопровождением у пациентов с патологией связочного аппарата хрусталика. *Практическая медицина*. 2017;1(9(110)):97-99. Ссылка активна на 08.01.21.
Tverdova DV, Leksutkina EV, Kopaeva VG. Native technology of laser cataract extraction with femtoassistance in patients with pathology of lens ligament apparatus. *Prakticheskaja medicina*. 2017;1(9(110)):97-99. Accessed 08.01.21. (In Russ.).
https://cyberleninka.ru/article/n/otechestvennaya-tehnologiya-lazernoy-ekstraktsii-katarakty-s-femtosoprovozhdeniem-u-patsientov-s-patologiey-svyazochnogo-apparata

46. Conrad-Hengerer I, Al Sheikh M, Hengerer FH, Schultz T, Dick HB. Comparison of visual recovery and refractive stability between femtosecond laser-assisted cataract surgery and standard phacoemulsification: six-month follow-up. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:1356-1364.
https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.10.044

47. Юсеф С.Н. Модифицированная технология гибридной факоэмульсификации. *Вестник офтальмологии*. 2015;131(3):56-60.
Yusef SN. Modified technique of hybrid phacoemulsification. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2015;131(3):56-60. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/ophthalma2015131356-60

48. Roberts TV, Sutton G, Lawless MA, Jindal-Bali S, Hodge C. Capsular block syndrome associated with femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2011;37(11):2068-2070.
https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2011.09.003

49. Abell RG, Darian-Smith E, Kan JB, Allen PL, Ewe YP, Vote BJ. Femtosecond laser—assisted cataract surgery versus standard phacoemulsification cataract surgery: Outcomes and safety in more than 4000 cases at a single center. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41:47-52.
https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.06.025

50. Nagy Z, Takacs A, Filkorn T, Sarayba M. Initial clinical evaluation of intraocular femtosecond laser in cataract surgery. *J Refract Surg*. 2009;25:1053-1060.
https://doi.org/10.3928/1081597X-20091117-04

51. Jun JH, Hwang KY, Chang SD, Joo Ch-Ki. Pupil-size alterations induced by photodisruption during femtosecond laser-assisted cataract surgery. *J Cataract Refract Surg*. 2015;41(2):278-285.
https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.10.027

52. Anisimova NS, Arbisser LB, Petrovski G, Petrichuk SV, Sobolev NP, Petrovski B, Borsenok SA, Komah YuA, Malyugin BE. Effect of NSAIDs on Pupil Diameter and Expression of Aqueous Humor Cytokines in FLACS Versus Conventional Phacoemulsification. *J Refract Surg*. 2018;34(10):646-652.
https://doi.org/10.3928/1081597X-20180814-02

53. Коновалов М.Е., Пашинова Н.Ф., Зенина М.Л., Коновалова М.М. Способ профилактики интраоперационного миоза при факоэмульсификации с использованием фемтосекундного лазера. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018;(5):57-58.
Konovalov ME, Pashinova NF, Zenina ML, Konovalova MM. A method for the prevention of intraoperative miosis during phacoemulsification using a femtosecond laser. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*. 2018;(5):57-58. (In Russ.).
https://eyepress.ru/sbornik.aspx835

54. Паштаев Н.П., Куликов И.В. Изменение размера зрачка при факоэмульсификации с фемтолазерным сопровождением. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;(5):70-71.
Pashtaev NP, Kulikov IV. Change in pupil size during phacoemulsification with femtolaser assistance. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*. 2016;(5):70-71. (In Russ.).
https://eyepress.ru/article.asp22264

55. Schultz T, Joachim SC, Szuler M, Stellbogen M, Dick HB. NSAID Pretreatment Inhibits Prostaglandin Release in Femtosecond Laser-Assisted Cataract Surgery. *J Refract Surg*. 2015;31(12):791-794.
https://doi.org/10.3928/1081597X-20151111-01

56. Walter K, Delwadia N, Coben J. Continuous intracameral phenylephrine-ketorolac irrigation for miosis prevention in femtosecond laser-assisted cataract surgery: Reduction in surgical time and iris manipulation. *J Cataract Refract Surg*. 2019;45(4):465-469.
https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2018.11.004

57. Ang RET, Quinto MMS, Cruz EM, Rivera MCR, Martinez GHA. Comparison of clinical outcomes between femtosecond laser-assisted versus conventional phacoemulsification. *Eye Vis (Lond)*. 2018;(5):8.
https://doi.org/10.1186/s40662-018-0102-5

Поступила 07.05.2021
Received 07.05.2021
Принята к печати 16.07.2021
Accepted 16.07.2021

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 95-101
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803195

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 95-101
https://doi.org/10.17116/oftalma202213803195

Современные концепции бионического зрения

© С.В. КРАВЧЕНКО[1], С.Н. САХНОВ[1, 2], В.В. МЯСНИКОВА[1, 2]

[1]ФГАУ НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России», Краснодарский филиал, Краснодар, Россия;
[2]ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар, Россия

РЕЗЮМЕ

Потеря зрения является серьезной медико-социальной проблемой, приводящей к глубокой инвалидизации, утрате трудоспособности, серьезному ухудшению психоэмоционального состояния и снижению качества жизни. Когда консервативное или хирургическое лечение не позволяет восстановить зрение, эффективным решением проблемы может стать использование зрительного протеза — бионического глаза.

Целью данного обзора явилось освещение основных современных подходов к разработке систем протезирования зрения.

В ходе анализа публикационного материала было выявлено, что к настоящему времени четко оформилось несколько подходов к созданию систем искусственного зрения, различающихся в первую очередь по целевой структуре, стимуляция которой необходима для формирования зрительных ощущений. Наиболее значимые среди них — ретинальные протезы, протезы на основе стимуляции зрительного нерва и кортикальные зрительные протезы.

В настоящее время наибольшее развитие получили ретинальные протезы, такие как ARGUS II, поскольку стимуляция уцелевших нейронных структур сетчатки является более легкой задачей, однако они имеют более узкую область применения, ограниченную заболеваниями, связанными с нарушением деятельности преимущественно фоторецепторов. Разработка кортикальных зрительных протезов сложнее, однако в будущем они смогут позволить использовать большее количество каналов стимуляции для получения более детализированного визуального восприятия, а также они более универсальны, поскольку при их использовании нет необходимости в сохранности каких-либо элементов зрительного анализатора, кроме первичной зрительной коры.

Ключевые слова: *бионический глаз, зрительный протез, ретинальный протез, искусственная сетчатка, бионическое зрение, нейропротез, ARGUS II.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Кравченко С.В. — https://orcid.org/0000-0003-2733-1072
Сахнов С.Н. — https://orcid.org/0000-0003-2100-2972
Мясникова В.В. — https://orcid.org/0000-0003-1748-7962
Автор, ответственный за переписку: Кравченко С.В. — e-mail: ksv.1991@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Кравченко С.В., Сахнов С.Н., Мясникова В.В. Современные концепции бионического зрения. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):95–101. https://doi.org/10.17116/oftalma202213803195

Modern concepts of bionic vision

© S.V. KRAVCHENKO[1], S.N. SAKHNOV[1, 2], V.V. MYASNIKOVA[1, 2]

[1]Krasnodar branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Krasnodar, Russia;
[2]Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

ABSTRACT

Loss of vision is a pressing medical and social problem leading to profound disability, loss of ability to work, serious alterations in the psycho-emotional state, and a decline of the quality of life. When conservative or surgical treatment can not help restore vision, the use of visual prosthesis — bionic eye — can be an effective solution.

This review covers the main modern approaches to the development of visual prosthetic systems.

Analysis of publications revealed that there are several main approaches to visual prosthesis differing primarily by the anatomical structure targeted for stimulation in order to activate visual sensations. The most significant among them are retinal prostheses, optic nerve stimulation, and cortical visual prostheses.

Currently, retinal prostheses such as ARGUS II demonstrate the most successful results, since the stimulation of the surviving neural structures of the retina is a relatively easy task, but their field of application is limited to diseases associated with pathological changes in photoreceptors. The development of cortical visual prostheses is more difficult, but in the future they may allow using more stimulation channels to obtain a more detailed visual perception. In addition, cortical visual prostheses are universal, as they do not require preservation of any structures of the visual organ, only the primary visual cortex.

Keywords: *bionic eye, visual prostheses, retinal prostheses, artificial retina, bionic vision, neural prostheses, ARGUS II.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kravchenko S.V. — https://orcid.org/0000-0003-2733-1072
Sakhnov S.N. — https://orcid.org/0000-0003-2100-2972
Myasnikova V.V. — https://orcid.org/0000-0003-1748-7962
Corresponding author: Kravchenko S.V. — e-mail: ksv.1991@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kravchenko SV, Sakhnov SN, Myasnikova VV. Modern concepts of bionic vision. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):95–101. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202213803195

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, около 1,3 млрд человек в мире имеют патологии органа зрения, а 36 млн — страдают полной потерей зрительной функции. Наиболее распространенные причины необратимой потери зрения в большинстве развитых стран — возрастные дегенеративные заболевания глаз, такие как глаукома, макулярная дегенерация, катаракта, диабетическая ретинопатия [1—3], травмы [2]. Следствием слепоты становятся существенное ухудшение качества жизни индивида, утрата трудоспособности, психоэмоциональные нарушения, высокий риск непреднамеренных травм [4]. В связи с вышесказанным проблема восстановления или возмещения функции зрительного анализатора у человека весьма актуальна. В случае, если патологический процесс, приведший к потере зрения, не может быть скорригирован консервативным либо хирургическим способом, единственным средством восстановить способность видеть может стать использование зрительного протеза — бионического глаза.

Цель данного обзора — осветить основные подходы к разработке систем протезирования зрения.

В 1775 г. C. Le Roy было обнаружено возникновение фосфенов при электрической стимуляции [5—7], а в начале XX в. были проведены первые эксперименты по стимуляции зрительной коры человека на открытом мозге [6]. В середине XX в. J. Button и T. Putnam имплантировали слепой пациентке в зрительную кору две пары электродов из нержавеющей стали, подключенные к кортикальному электростимулятору с двумя фотоэлементами, благодаря которым она могла различать наличие или отсутствие света и определять его яркость [6, 8]. Первая имплантация многоэлектродного устройства в зрительную кору человека была выполнена в 1967 г. G. Brindley и W. Lewin [9]. В созданной ими системе использовалась беспроводная связь с имплантируемой частью протеза, исключающая риск инфицирования [10], что предвосхитило многие современные разработки такого рода.

Основные принципы конструктивной реализации зрительных протезов

По своей сути любой зрительный протез является устройством на базе нейромашинного интерфейса — технической системы, обеспечивающей прямое взаимодействие между различными регионами мозга, а также между нервной системой и внешними электронными устройствами [11, 12]. Чаще всего зрительный протез включает в себя устройство для получения визуальной информации (видеокамера либо массив фотодиодных ячеек), систему обработки видеосигнала и стимулятор с массивом электродов для передачи сигнала в нервную систему [13]. Вышеперечисленные модули конструктивно чаще всего распределены между двумя частями: наружной и внутренней (имплантируемой).

В наружной части находятся видеокамера, система предварительной обработки изображения и беспроводной интерфейс для передачи обработанного изображения ко внутренней части протеза [14]. Наиболее распространенным вариантом крепления видеокамеры обычно является встраивание ее в оправу очков, особенно в случае анатомической сохранности глазных яблок [14, 15]. Данный способ прост в реализации, однако имеет недостатки: невозможность физиологического позиционирования направления «взгляда» камеры, из-за чего пользователям такого протеза приходится выполнять компенсирующие движения головой для сканирования зрительного поля, и несоответствие между направлением оптической оси находящихся в движении глазных яблок и направлением оптической оси камеры. Одним из вариантов решения этих проблем является использование систем трекинга взгляда, отслеживающих его направление и вносящих соответствующие компенсирующие коррективы в получаемое с камеры изображение [16]. Другой путь — перенос видеокамеры внутрь глазного яблока, например имплантация в сетчатку чипа с массивом фотодиодов (для фокусировки используется оптическая система глаза) [17] либо имплантация миниатюрной видеокамеры с собственной оптической системой вместо хрусталика [18].

Система предварительной обработки изображения позволяет выполнить оптимизацию визуальной информации для ее представления в виде стимулирующих сигналов. Чаще всего над исходным изображением выполняются следующие операции: коррекция качества, кадрирование, подстройка яркости и контраста, детектирование краев, перевод изображения из цветного в градации серого, сегментация, снижение разрешения (до количества пикселей, соответствующего количеству стимулирующих электродов) [14, 19]. После предварительной обработки видеосигнал через беспроводной интерфейс передается во внутреннюю часть протеза, обычно включающую в себя приемник беспроводного интерфейса; контроллер, осуществляющий управление работой имплантируемого устройства и формирующий стимулирующие сигналы на основе принятых из наружной части данных; аналоговые многоканальные стимуляторы, генерирующие импульсы тока заданных характеристик, способные вызвать возбуждение

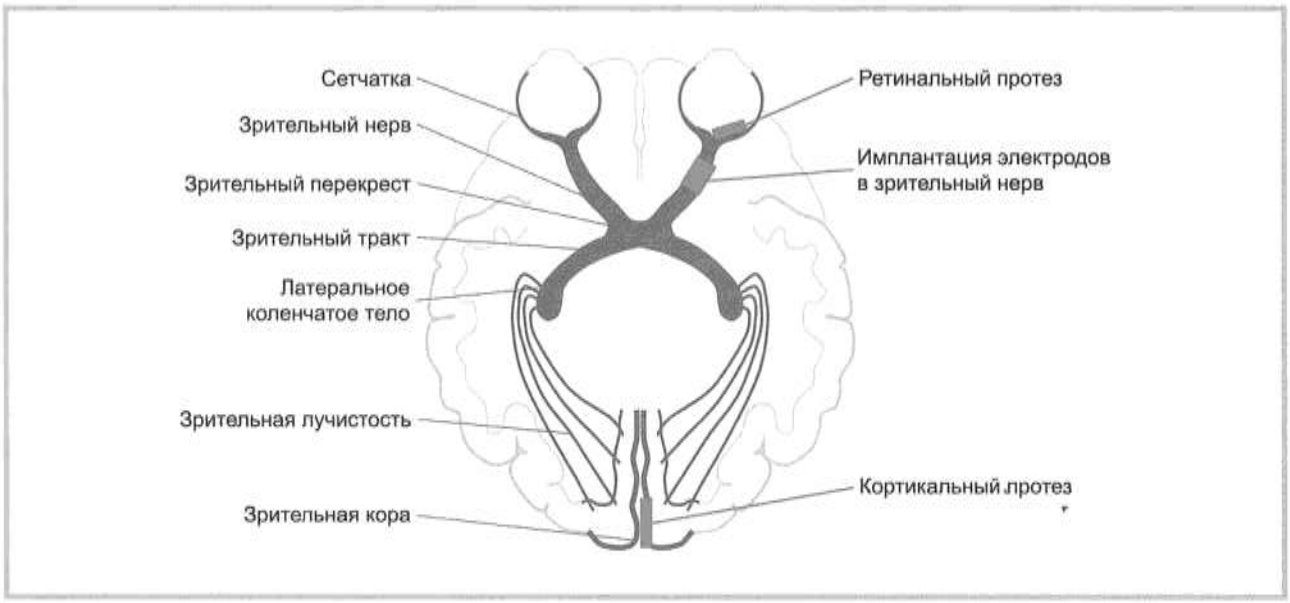


Рис 1. **Варианты расположения стимулирующих электродов зрительных протезов различных типов.**
Fig. 1. **Variants of arrangement of stimulating electrodes in various types of visual prostheses.**

в целевых нейронных структурах зрительной системы и стимулирующие микроэлектроды, которые контактируют с тканями организма [14, 20]. Конструкция электродов во многом зависит от целевой структуры, для стимуляции которой они предназначены, что соответственно определяет и локализацию имплантируемого устройства. На **рис. 1** приведены варианты имплантации стимулирующих электродов в зрительных протезах различных типов. Существуют ретинальные зрительные протезы, в которых изображение посредством стимулирующих электродов передается на оставшиеся живые клетки сетчатки [13], протезы со стимуляцией зрительного нерва [21] и кортикальные зрительные протезы, в которых стимулирующие электроды имплантируются в зрительную кору [6, 22].

Нарушение жизнедеятельности и гибель фоторецепторов сетчатки лишают ее способности к восприятию света, что приводит к грубым нарушениям зрения и его утрате. Примером такого заболевания является пигментный ретинит, характеризующийся прогрессирующим течением с первичной дегенерацией палочек и следующей за ней гибелью колбочек, что рано или поздно приводит к полной утрате фоторецепторов [23]. Однако даже у слепых пациентов с дистрофическими заболеваниями сетчатки подобного рода сохраняются живыми другие ее нейронные элементы и проводящие пути зрительного анализатора, из чего следует, что их стимуляция способна вызвать возникновение зрительных ощущений. Электрическая стимуляция сохранившихся более проксимальных нейронов сетчатки лежит в основе ретинальных зрительных протезов [13]. В настоящее время именно данный тип зрительных протезов является наиболее распространенным. Плюсами данного метода являются относительная простота и безопасность хирургического доступа к сетчатке для имплантации стимулирующих электродов вследствие экстракраниального расположения целевых структур, более простая организация сетчатки в сравнении с идущими далее по пути передачи зрительного сигнала структурами [24], стимуляция ретинотопично расположенных клеток, что дает возможность обеспечить пациенту зрительные ощущения, близкие к физиологическим [25]. Недостатком данного метода является необходимость сохранности большей части структур зрительного анализатора — ретинальные зрительные протезы эффективны лишь у пациентов с заболеваниями, поражающими только самые начальные отделы пути зрительного анализатора, такими как возрастная макулярная дегенерация и пигментный ретинит [25]. В случае заболеваний, приводящих к атрофии зрительного нерва (например, глаукома), либо тяжелых травм с разрушением и утратой глазных яблок зрительные протезы данного типа неэффективны. Варианты расположения имплантируемых мультиэлектродных матриц ретинальных протезов представлены на **рис. 2**.

Матрицы эпиретинальных протезов имплантируют на поверхность сетчатки в витреальную полость, целевые нейроны для стимуляции — ганглиозные клетки [24]. Плюсы данной локализации — возможность использовать меньшие напряжение и силу тока для стимуляции сетчатки в связи с близким расположением электродов к ее нейронам, отвод лишнего тепла от устройства через стекловидное тело [13], отсутствие необходимости отделять сетчатку от пигментного эпителия и сосудистой оболочки [14]. К минусам

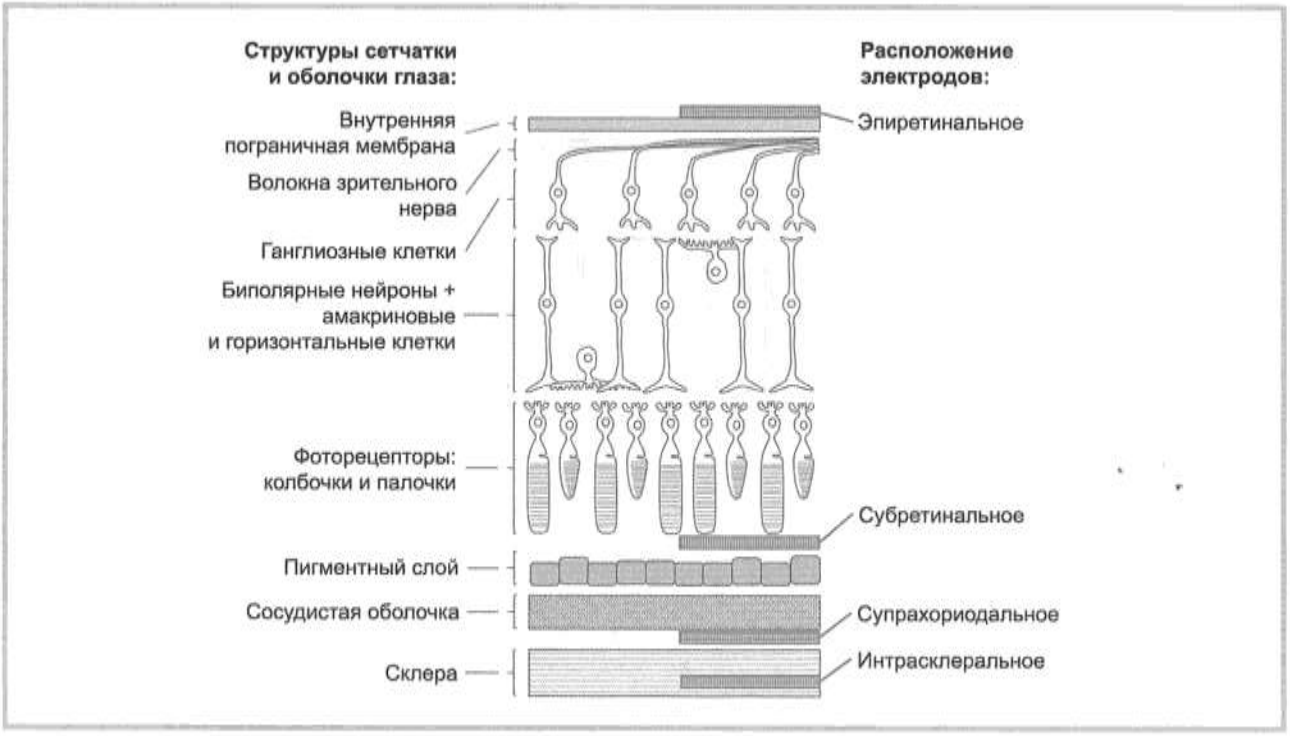


***Рис 2.* Варианты расположения имплантируемой матрицы стимулирующих электродов ретинальных зрительных протезов.**

Относительные пропорции толщины и размеров отдельных оболочек глаза и структур сетчатки изменены для улучшения восприятия.

***Fig. 2.* Different arrangement of the implantable array of stimulating electrodes in retinal visual prostheses.**

The relative thickness and size proportions of individual eye tunics and retinal structures here are not actual, changed for illustrative purposes.

можно отнести обычно имеющуюся необходимость использования специального гвоздя-якоря для фиксации матрицы и проблемы с механической стабильностью имплантированного устройства в долговременной перспективе [24]. Ганглиозные нейроны являются выходным слоем нейронной сети сетчатки, куда визуальная информация поступает уже в предварительно обработанном виде, что нужно учитывать при разработке алгоритмов стимуляции и предварительной обработки изображения [14]. Важным вопросом является обеспечение селективной стимуляции только ганглиозных клеток, расположенных под активными электродами, без вовлечения волокон, идущих от ганглиозных клеток с других участков сетчатки [24]. Примером коммерчески доступного эпиретинального зрительного протеза является система Argus II («Second Sight Medical Products, Inc.», США) [26—28].

Субретинальные протезы, имплантируемые в пространство под сетчаткой, обычно реализуются в виде массива фоточувствительных ячеек и стимулирующих электродов на одном чипе, не нуждаясь во внешней камере [24, 29]. Целевые структуры для стимуляции — биполярные нейроны сетчатки [14]. Плюсами данного подхода являются решение проблемы фиксации имплантата — он механически удерживается в субретинальном пространстве [24]; возможность сканирования зрительного пространства движением собственных глазных яблок [30]; стимуляция на уровне биполярных нейронов, что позволяет выполнить нейронную обработку сигнала на уровне сетчатки и сформировать необходимые паттерны для реконструкции визуальной сцены уже вышележащими отделами анализатора. Недостатки имплантации стимулирующих электродов субретинальным способом связаны с риском термического повреждения сетчатки и при наличии в некоторых моделях проходящего сквозь склеру кабеля с угрозой развития субретинального кровоизлияния или полной отслойки сетчатки в долгосрочной перспективе [14]. Примером коммерческой субретинальной системы искусственного зрения является Alpha AMS («Retina Implant AG», Германия) [31].

При супрахориоидальном подходе электроды имплантируют между склерой и сосудистой оболочкой глаза. Очевидными плюсами такой локализации имплантируемой части протеза являются более простой хирургический доступ и меньшая инвазивность [32]. Однако большее расстояние стимулирующих электродов от нейронов сетчатки обусловливает необходимость большей амплитуды токов стимуляции и сложности обеспечения высокого разрешения получаемого изображения [33]. Интрасклеральная имплантация электродов, выделяемая некоторыми авторами в самостоятельную группу, по своей сути близка к супрахориоидальной, с той лишь разницей, что матрица электродов располагается в толще склеры в специально сформированном кармане [26, 34], не контактируя напрямую с сосудистой оболочкой, в осталь-

ном — из данного расположения логически следуют те же сильные и слабые стороны метода, что и у предыдущего.

Имплантация стимулирующих электродов в зрительный нерв

При имплантации электродов в зрительный нерв целевой структурой для электрической стимуляции являются находящиеся в его составе аксоны ганглиозных клеток сетчатки [21]. Существует два подхода к стимуляции зрительного нерва: при помощи электродов, расположенных снаружи нерва — в специальной манжете, и при помощи массива проникающих в нерв игольчатых электродов [24]. При первом способе достигается меньшая механическая травматизация нерва, однако он уступает инвазивному подходу по своему пространственному разрешению и требует более высоких стимулирующих токов [35]. В целом плюсами зрительного нерва как места для имплантации электродов являются относительно легкая хирургическая доступность, возможность добиться стимуляции максимально широкой области зрительного поля и относительно неплохое визиотопическое соответствие участков сечения нерва участкам сетчатки [21, 25, 32]. Примером экспериментальных разработок по созданию протезов, использующих стимуляцию зрительного нерва, является проект C-sight (Chinese Project for Sight), в рамках которого ведется разработка зрительного протеза с имплантируемыми в зрительный нерв проникающими игольчатыми электродами [21].

Кортикальные зрительные протезы

В кортикальных зрительных протезах целевыми структурами для стимуляции являются высшие отделы зрительного анализатора [25], что подразумевает имплантацию стимулирующих электродов в зрительную кору головного мозга [32]. Данный подход имеет ряд преимуществ перед имплантацией электродов в сетчатку и зрительный нерв. Большая, в сравнении с площадью сетчатки и площадью сечения зрительного нерва, площадь поверхности зрительной коры позволяет в перспективе реализовать протезы, передающие в мозг сигнал в высоком разрешении, благодаря возможности разместить большое количество электродов, при том что процесс размещения матрицы микроэлектродов на поверхности коры головного мозга технически проще, чем микрохирургические техники, необходимые для имплантации большинства эпиретинальных и субретинальных протезов [8]. В то время как все ретинальные протезы и протезы, основанные на вживлении электродов в зрительный нерв, требуют хотя бы частичной сохранности сетчатки (как минимум ганглиозных клеток и их отростков), их применение ограничено заболеваниями, поражающими преимущественно слой фоторецепторов. При таких нейродегенеративных заболеваниях, как глаукома, сопровождающихся гибелью уже ганглиозных клеток и атрофией зрительного нерва, данные типы протезов неприменимы. При этом глаукома является одной из наиболее распространенных причин слепоты [36], что делает важной задачу разработки зрительных протезов, способных восстанавливать зрение у пациентов с глаукомой. Кортикальные зрительные протезы, передавая зрительную информацию напрямую в кору головного мозга, в обход начальных отделов зрительного анализатора, могут применяться у пациентов с грубыми (вплоть до полного разрушения) поражениями сетчатки и зрительных нервов [8, 22], такими как глаукома, атрофия зрительного нерва, травмы зрительного нерва и/или глазных яблок [25].

Говоря о преимуществах кортикальных зрительных протезов, справедливо будет отметить и технические сложности их реализации. Несмотря на вышеупомянутую простоту размещения микроэлектродной матрицы на поверхности коры по сравнению с размещением ее в структурах сетчатки, сама нейрохирургическая операция — достаточно сложная и рискованная процедура [25]. Более серьезной проблемой является разработка алгоритмов для формирования таких паттернов стимуляции, которые бы позволяли формировать зрительные ощущения, отражающие физиологическое визуальное восприятие внешнего мира, что в меньшей степени актуально для типов зрительных протезов, описанных ранее в данном обзоре. В случае с кортикальными зрительными протезами одним из решений может стать использование алгоритмов динамической стимуляции зрительной коры [22]. Подробнее о проблеме восприятия при использовании зрительных протезов будет сказано в следующем разделе. В качестве примера разрабатываемого кортикального зрительного протеза для коммерческого применения можно привести устройство Orion компании «Second Sight Medical Products» — разработчика системы Argus II, находящееся сейчас в стадии активных клинических испытаний (NCT03344848) [24].

Картина, воспринимаемая пациентами при использовании зрительных протезов

При разработке и использовании зрительных протезов следует учитывать, что в настоящее время формируемая ими визуальная сцена, воспринимаемая пациентом, существенно отличается от таковой, обеспечиваемой работой естественного зрительного анализатора у здорового человека. Одиночные фосфены, возникающие при стимуляции небольших отдельных участков зрительной коры, воспринимаются

человеком как маленькие яркие точки света [37]. Стимуляция множества точек сетчатки или зрительной коры формирует уже паттерн фосфенов [38]. На заре развития зрительного протезирования господствовало мнение, что, стимулируя параллельно множественные точки зрительной коры или сетчатки, можно управлять паттерном фосфенов подобно растровому компьютерному дисплею, задавая значения его отдельных пикселей и формируя непрерывное целостное изображение. К настоящему времени данная концепция признается не в полной мере соответствующей действительности, особенно в отношении кортикальной стимуляции [20, 22]. Если для сетчатки карта фосфенов, индуцируемых зрительным протезом, имеет относительную визиотопичность, предопределенную соответствием паттерна стимуляции проецируемым на ее поверхность изображениям, то уже в зрительном нерве происходит перераспределение относительного расположения волокон, из-за чего при стимуляции зрительной коры фосфены имеют хаотичное расположение [20]. Это ставит перед разработчиками отдельную задачу по картированию фосфенов и соответствующей модификации алгоритмов стимуляции зрительной коры, чтобы дать пациенту возможность воспринимать изображение, в большей мере соответствующее целостной картине.

Кроме морфофизиологических особенностей различных отделов зрительного анализатора, ограничения накладывает техническая реализация самих протезов. Основной проблемой является существенно меньшее количество доступных каналов стимуляции, чем необходимо для формирования комфортной остроты зрения: пациент воспринимает гораздо меньший объем визуальной информации; сцена имеет низкое разрешение, не передает информацию о цвете и глубине; отсутствует бинокулярное восприятие. Причина вышесказанного наглядно демонстрируется следующим примером: ретинальный протез Argus II имеет всего 60 стимулирующих электродов, Alpha IMS — 1,5 тыс., однако в зрительном анализаторе содержится 130 млн фоторецепторных и 1,3 млн ганглиозных клеток [19], что говорит о необходимости существенно большего количества каналов стимуляции.

Заключение

Зрительные протезы имеют уже полувековую историю активного экспериментального развития технологии. К настоящему времени четко оформились несколько подходов, различающихся в первую очередь по целевой структуре, стимуляция которой необходима для формирования зрительных ощущений, — это ретинальные протезы, стимуляция зрительного нерва, кортикальные зрительные протезы и т.д. Стимуляция уцелевших нейронных структур сетчатки является более легкой задачей и в настоящее время в наибольшей степени разработана: существуют коммерчески доступные ретинальные протезы, однако они имеют более узкую область применения, которая ограничена заболеваниями, связанными с нарушением деятельности преимущественно фоторецепторов. Разработка кортикальных зрительных протезов сложнее, чем ретинальных, однако в будущем они могут дать более многообещающие результаты, поскольку в перспективе позволяют использовать большее количество каналов стимуляции для получения более детализированного визуального восприятия, а также более универсальны, так как не нуждаются в сохранности каких-либо элементов зрительного анализатора, кроме первичной зрительной коры. На данный момент одна из ключевых глобальных задач, стоящих перед разработчиками зрительных протезов, — повышение реалистичности и физиологичности формируемых у пациентов зрительных ощущений.

Участие авторов:
Концепция и дизайн исследования: С.К., С.С., В.М.
Написание текста: С.К.
Редактирование: С.К., В.М.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Липатов Д.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Бессмертная Е.Г., Толкачева А.А., Чистяков Т.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология диабетической ретинопатии в Российской Федерации по данным Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом (2013—2016 гг.). *Сахарный диабет*. 2018;21(4):230-240.
Lipatov DV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA, Bessmertnaya EG, Tolkacheva AA, Chistyakov TA, Shestakova MV, Dedov II. Trends in the epidemiology of diabetic retinopathy in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013—2016). *Diabetes Mellitus = Sakharnyy diabet*. 2018;21(4):230-240. (In Russ.).
https://doi.org/10.14341/dm9797

2. Бадимова А.В. Особенности эпидемиологии заболеваемости и инвалидности в связи с болезнями органов зрения в России и за рубежом. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):261-268.
Badimova AV. Epidemiological features of eye disorders morbidity and disability in Russia and abroad. *Science of the young (Eruditio Juvenium)*. 2020;8(2):261-268. (In Russ.).
https://doi.org/10.23888/HMJ202082261-268

3. Жабина У.В., Ефимов Д.В. Эпидемиология слабовидения и слепоты как медико-социальная проблема. *Медицина и физическая культура: наука и практика*. 2020;2(1-5):46-53.
Zhabina UV, Efimov DV. Epidemiology of visually impaired and blindness as a medical and social problem. *Medicine and Physical Education: Science and Practice = Meditsina i fizicheskaya kul'tura: nauka i praktika*. 2020;2(1-5):46-53. (In Russ.).
https://doi.org/10.20310/2658-7688-2020-2-1(5)-46-53

4. Баранова В.В. Потеря зрения: распространенность, зависимость от социальных причин, экономическое бремя и психо-эмоциональные последствия. *Modern Science*. 2021;(1-1):199-202.

Baranova VV. Vision loss: prevalence, dependence on social causes, economic burden and psycho-emotional consequences. *Modern Science*. 2021;(1-1):199-202. (In Russ.).

5. Humayun MS, de Juan E, Dagnelie G. The Bionic Eye: A Quarter Century of Retinal Prosthesis Research and Development. *Ophthalmology*. 2016; 123(10):89-97. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.044
6. Lewis PM, Rosenfeld JV. Electrical stimulation of the brain and the development of cortical visual prostheses: an historical perspective. *Brain Res*. 2016;1630:208-224. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.08.038
7. Evans ID, Palmisano S, Loughran SP, Legros A, Croft RJ. Frequency-dependent and montage-based differences in phosphene perception thresholds via transcranial alternating current stimulation. *Bioelectromagnetics*. 2019; 40(6):365-374. https://doi.org/10.1002/bem.22209
8. Lewis PM, Ackland HM, Lowery AJ, Rosenfeld JV. Restoration of vision in blind individuals using bionic devices: a review with a focus on cortical visual prostheses. *Brain Res*. 2015;1595:51-73. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2014.11.020
9. Josh H, Kleeman L. A novel hardware plane fitting implementation and applications for bionic vision. *Mach Vis Appl*. 2016;27(7):967-982. https://doi.org/10.1007/s00138-016-0764-8
10. Niketeghad S, Pouratian N. Brain machine interfaces for vision restoration: the current state of cortical visual prosthetics. *Neurotherapeutics*. 2019;16(1): 134-143. https://doi.org/10.1007/s13311-018-0660-1
11. Ganin IP, Shishkin SL, Kochetova AG, Kaplan AY. P300-based brain-computer interface: The effect of the stimulus position in a stimulus train. *Hum Physiol*. 2012;38(2):121-128. https://doi.org/10.1134/S0362119712020041
12. Mirabella G, Lebedev MA. Interfacing to the brain's motor decisions. *J Neurophysiol*. 2017;117(3):1305-1319. https://doi.org/10.1152/jn.00051.2016
13. Nazari H, Falabella P, Yue L, Weiland J, Humayun MS. Retinal Prostheses. *J Vitreoretin Dis*. 2017;1(3):204-213. https://doi.org/10.1177/2474126417702067
14. Maghami MH, Sodagar AM, Lashay A, Riazi-Esfahani H, Riazi-Esfahani M. Visual prostheses: The enabling technology to give sight to the blind. *J Ophthalmic Vis Res*. 2014;9:494-505. https://doi.org/10.4103/2008-322x.150830
15. Bloch E, Luo Y, da Cruz L. Advances in retinal prosthesis systems. *Ther Adv Ophthalmol*. 2019;11:2515841418817501. https://doi.org/10.1177/2515841418817501
16. Paraskevoudi N, Pezaris JS. Eye movement compensation and spatial updating in visual prosthetics: mechanisms, limitations and future directions. *Front Syst Neurosci*. 2019;12:73. https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00073
17. Luo YHL, Da Cruz L. A review and update on the current status of retinal prostheses (bionic eye). *Brit Med Bull*. 2014;109(1):31-44. https://doi.org/10.1093/bmb/ldu002
18. Coffey VC. Vision accomplished: the bionic eye. *Optics and Photon News*. 2017;28(4):24-31. https://doi.org/10.1364/opn.28.4.000024
19. Guo F, Yang Y, Gao Y. Optimization of visual information presentation for visual prosthesis. *Int J Biomed Imag*. 2018;2018:1-12. https://doi.org/10.1155/2018/3198342
20. Dagnelie G, ed. *Visual Prosthetics*. Boston, MA: Springer; 2011. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-0754-7
21. Li M, Yan Y, Wu K, et al. *Penetrative Optic Nerve-Based Visual Prosthesis Research*. In: Gabel V., ed. Artificial Vision. Cham: Springer; 2017;165-176. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41876-6_13
22. Beauchamp MS, Oswalt D, Sun P, Foster BL, Magnotti JF, Niketeghad S, Pouratian N, Bosking WH, Yoshor D. Dynamic stimulation of visual cortex produces form vision in sighted and blind humans. *Cell*. 2020;181(4):774-783. https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.033
23. Винер М.Е., Атаршиков Д.С., Кадышев В.В., Зольникова И.В., Демчинский А.М., Бар Д., Балашова Л.М., Салмаси Ж.М. Особенности патофизиологии зрительного цикла, каскада и метаболических путей при пигментном ретините. *Российский офтальмологический журнал*. 2021;14(1):80-88. Weener ME, Atarshchikov DS, Kadyshev VV, Zolnikova IV, Demchinsky AM, Barh D, Balashova LM, Salmasi ZhM. Pathophysiological features of the visual cycle, cascade and metabolic pathways in retinitis pigmentosa. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2021;14(1):80-88. (In Russ.). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2021-14-1-80-88
24. Mirochnik RM, Pezaris JS. Contemporary approaches to visual prostheses. *Mil Med Res*. 2019;6(1):1-9. https://doi.org/10.1186/s40779-019-0206-9
25. Guenther T, Lovell NH, Suaning GJ. Bionic vision: system architectures — a review. *Exp Rev Med Dev*. 2012;9(1):33-48. https://doi.org/10.1586/erd.11.58
26. Нероев В.В., Астахов Ю.С., Лобанова М.М., Ступин Д.Д., Верлов Н.А., Рязанцев М.Н., Зайцева О.В, Богданов А.А., Васильев В.Н. Дубина М.В. Искусственное зрение: успехи, проблемы, перспективы. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(S3):3-27. Neroev VV, Astakhov YuS, Lobanova MM, Stupin DD, Verlov NA, Ryazantsev MN, Zaitseva OV, Bogdanov AA, Vasilyev VN, Dubina MV. Artificial vision: advances, topical issues, and prospects. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2018;11(3):3-27. (In Russ.). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-3-27
27. Farvardin M, Afarid M, Attarzadeh A, Johari MK, Mehryar M, Nowroozzadeh MH, Rahat F, Peyvandi H, Farvardin R. Nami M. The Argus-II retinal prosthesis implantation; from the global to local successful experience. *Front Neurosci*. 2018;12:584. https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00584
28. Takhchidi KP, Gliznitsa PV, Kachalina GF, Takhchidi NK, Manoyan RA. A bionic eye: Performance of the Argus II retinal prosthesis in low-vision and social rehabilitation of patients with end-stage retinitis pigmentosa. *Bulletin of Russian State Medical University*. 2019;(3):52-57. https://doi.org/10.24075/brsmu.2019.042
29. Prévot PH, Gehere K, Arcizet F, et al. Behavioural responses to a photovoltaic subretinal prosthesis implanted in non-human primates. *Nat Biomed Eng*. 2019;4(2):172-180. https://doi.org/10.1038/s41551-019-0484-2
30. Wang V, Kuriyan AE. Optoelectronic Devices for Vision Restoration. *Curr Ophthalmol Rep*. 2020;8(2):69-77. https://doi.org/10.1038/s41551-019-0484-2
31. Iuliano L, Fogliato G, Corbelli E, Bandello F, Codenotti M. Blind patients in end-stage inherited retinal degeneration: multimodal imaging of candidates for artificial retinal prosthesis. *Eye*. 2020;35(1):289-298. https://doi.org/10.1038/s41433-020-01188-0
32. Cheng DL, Greenberg PB, Borton DA. Advances in retinal prosthetic research: a systematic review of engineering and clinical characteristics of current prosthetic initiatives. *Curr Eye Res*. 2017;42(3):334-347. https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1270326
33. Im M, Kim SW. Neurophysiological and medical considerations for better-performing microelectronic retinal prostheses. *J Neural Eng*. 2020;17(3): 033001. https://doi.org/10.1088/1741-2552/ab8ca9
34. Chang A, Mieler WF, Ohji M, eds. *Macular Surgery. Current Practice and Trends*. Singapore: Springer Nature; 2020. https://doi.org/10.1007/978-981-15-7644-7
35. Rosenfeld JV, Wong Y. Visual Prostheses. In: Brown Jeffrey A., Pilitsis J.G., Schulder M., eds. *Functional Neurosurgery: The Essentials*. New York: Thieme; 2019;141-143. https://doi.org/10.1055/b-0039-171760
36. Фролов М.А., Фролов А.М., Казакова К.А. Комбинированные методы лечения при сочетании катаракты и глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2017;133(4):42-46. Frolov MA, Frolov AM, Kazakova KA. Combination treatment for cataract and glaucoma. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(4):42-46. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2017133442-46
37. Bosking WH, Beauchamp MS, Yoshor D. Electrical stimulation of visual cortex: relevance for the development of visual cortical prosthetics. *Ann Rev Vis Sci*. 2017;3:141-166. https://doi.org/10.1146/annurev-vision-111815-114525
38. Sanchez-Garcia M, Martinez-Cantin R, Guerrero JJ. Semantic and structural image segmentation for prosthetic vision. *PLoS One*. 2020;15(1): e0227677. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227677

Поступила 19.10.2021
Received 19.10.2021
Принята к печати 23.12.2021
Accepted 23.12.2021

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 102-109
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031102

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 102-109
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031102

Лечение нейротрофической кератопатии при сочетанном поражении тройничного и лицевого нервов

© М.Б. ГУШИНА[1, 2], С.Б. БУЦАН[1], К.С. САЛИХОВ[1], В.Ю. СЕРГЕЕВА[1]

[1]ФГБУ НМИЦ «Центральный научно-исследовательский институт стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАУ «НМИЦ «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Калужский филиал, Калуга, Россия

РЕЗЮМЕ

Глазная симптоматика при поражении лицевого нерва связана с нарушением иннервации круговой мышцы глаза, что приводит к нарушению защитной функции век с развитием экспозиционных симптомов и сопровождается нарушением прекорнеальной слезной пленки. Основное клиническое проявление поражения тройничного нерва — гипо- или анестезия роговицы вследствие потери сенсорной иннервации и нарушения снабжения нейромедиаторами ее клеток. При этом запускается каскад патологических процессов, которые приводят к развитию нейротрофической кератопатии. При сочетанной патологии лицевого и тройничного нервов возникает ряд взаимосвязанных и взаимоотягощающих проблем, требующих коррекции лагофтальма и восстановления функции тройничного нерва, поскольку существует взаимодействие между эпителием роговицы и тройничными нейронами через трофические нейромодуляторы, которые в норме способствуют пролиферации клеток эпителия, их дифференциации, миграции, адгезии и необходимы для жизнедеятельности, метаболизма и заживления поверхностных повреждений глаза. Классические методы лечения нейротрофической кератопатии направлены на защиту глазной поверхности, носят паллиативный или вспомогательный характер и не позволяют радикально купировать симптомы нейротрофической кератопатии. Восстановить структурный рост нерва, обеспечивающего нервную трофику и чувствительность роговицы, позволяет современный хирургический метод невротизации роговицы, который является единственным патогенетически обоснованным методом, позволяющим эффективно лечить нейротрофическую кератопатию. При этом прямая невротизация имеет неоспоримые преимущества перед методами с использованием вставочных донорских нервов, поскольку нейропептиды из нервных волокон сразу выделяются в реципиентную ткань и запускают репаративные процессы. Учитывая накопившийся положительный опыт эффективности невротизирующих операций, целесообразно вести дальнейшие научно-клинические исследования по отработке наиболее эффективных методов невротизации роговицы и более широкому внедрению их в практику отечественного здравоохранения.

Ключевые слова: *паралитический лагофтальм, язва роговицы, иннервация роговицы, бельмо роговицы, синдром сухого глаза, невротизация роговицы.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Гушина М.Б. — e-mail: mbg1411@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-1134-8064
Буцан С.Б. — https://orcid.org/0000-0002-4013-8472
Салихов К.С. — https://orcid.org/0000-0003-1691-9516
Сергеева В.Ю. — https://orcid.org/0000-0001-6568-2549
Автор, ответственный за переписку: Гушина М.Б. — e-mail: mbg1411@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Гушина М.Б., Буцан С.Б., Салихов К.С., Сергеева В.Ю. Лечение нейротрофической кератопатии при сочетанном поражении тройничного и лицевого нервов. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):102–109. https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031102

Treatment of neurotrophic keratopathy in combined lesions of the trigeminal and facial nerves

© M.B. GUSHCHINA[1, 2], S.B. BUTSAN[1], K.S. SALIKHOV[1], V.Y. SERGEEVA[1]

[1]Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery, Moscow, Russia;
[2]Kaluga branch of S.N. Fedorov National Medical Research Center «MNTK «Eye Microsurgery», Kaluga, Russia

ABSTRACT

Ocular symptomatology in lesions of the facial nerve is associated with disturbed innervation of the circular muscle of the eye that leads to disruption of the protective function of the eyelids and the development of exposure symptoms, and is accompanied by a breach in corneal tear film integrity. The main clinical manifestation of the trigeminal nerve damage is the loss of sensory innervation of the cornea and disruption of the supply of neurotransmitters to its cells, manifesting as corneal hypo- or anesthesia. This triggers a cascade of pathological processes that lead to the development of neurotrophic keratopathy. In combined pathology of the facial and trigeminal nerves, a number of interrelated and mutually aggravating problems arise that require correction of lagophthalmos and functional restoration of the trigeminal nerve, since there is an interaction between the corneal epithelium and trigeminal neurons through trophic neuromodulators, which normally contribute to the proliferation of epithelial cells, their differentiation, migration and adhesion, and are essential for vital functions, metabolism and healing of surface lesions of the eye. Classical methods of treating neurotrophic keratopathy aim to protect the ocular surface, and are palliative or auxiliary, do not pro-

vide radical relief of the symptoms of neurotrophic keratopathy. Modern surgical technique of neurotization of the cornea allows restoring the structural growth of the nerve, which provides nerve trophism and corneal sensitivity, and is the only pathogenetically substantiated method of effective treatment of neurotrophic keratopathy. At the same time, direct neurotization has undeniable advantages over methods involving intercalary donor nerves, since neuropeptides from nerve fibers are immediately released into the recipient tissue and start reparative processes. Taking into account the accumulated positive experience of neurotization surgeries, scientific and clinical research should be continued in order to improve the most effective methods of corneal neurotization and promote their wider implementation into clinical practice.

Keywords: *paralytic lagophthalmos, corneal ulcer, corneal innervation, corneal leukoma, dry eye syndrome, corneal neurotization.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Gushchina M.B. — e-mail: mbg1411@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0003-1134-8064
Butsan S.B. — https://orcid.org/0000-0002-4013-8472
Salikhov K.S. — https://orcid.org/0000-0003-1691-9516
Sergeeva V.Y. — https://orcid.org/0000-0001-6568-2549
Corresponding author: Gushchina M.B. — e-mail: mbg1411@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Gushchina MB, Butsan SB, Salikhov KS, Sergeeva VY. Treatment of neurotrophic keratopathy in combined lesions of the trigeminal and facial nerves. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):102–109. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031102

Поражение лицевого нерва

Для обозначения процессов, вызванных поражением лицевого (VII черепного) нерва, в классификации Всемирной организации здравоохранения принят термин «паралич Белла» — по имени автора C. Bell, описавшего в 1836 г. клиническую картину паралича мимических мышц периферического и центрального генеза. Однако в настоящее время в практической медицине этим термином обозначается только типичный туннельный синдром, вызванный компрессией нерва в узком лицевом канале (фаллопиев канал) и связанный с воспалительным отеком при инфекционных невритах [1].

Лицевой паралич является полиэтиологическим заболеванием, может быть врожденным (8% случаев) или приобретенным (92%) [1], развивается вследствие повреждения лицевого нерва при оперативных вмешательствах, травмах, воспалительных процессах, опухолях, сосудистых и других заболеваниях. Встречаются также идиопатические лицевые параличи с неустановленной этиологией [2].

Симптомокомплекс периферического поражения лицевого нерва развивается в результате слабости мимической мускулатуры (прозопопареза или прозопоплегии) на всей ипсилатеральной половине лица. Из общих симптомов можно отметить асимметрию лица, сглаженность кожных складок на стороне поражения, опущение угла рта, брови, а также лагофтальм. При этом больной не может наморщить лоб, чтобы поднять бровь, надуть щеку, свистнуть, при попытке улыбнуться или оскалить зубы ротовая щель смещается в здоровую сторону [2].

Данные литературы свидетельствуют о широком распространении микрохирургических операций, направленных на восстановление функций лицевого нерва и мимических мышц [3, 4]. Однако достижение высоких функциональных результатов с восстановлением полного смыкания век во время зажмуривания и непроизвольных моргательных движений, способствующих адекватному формированию прекорнеальной слезной пленки, пока не представляется возможным [5].

Глазная симптоматика при поражении лицевого нерва обусловлена нарушением иннервации круговой мышцы глаза, в связи с чем на пораженной стороне глазная щель шире, нарушена защитная функция век, включающая смыкание и зажмуривание, а также непроизвольное автономное моргание и защитный мигательный рефлекс. При этом на фоне несмыкания век (лагофтальм — «заячий глаз») глазное яблоко отводится кверху, остаются видны белая полоска склеры и нижние отделы роговицы (вследствие феномена Белла) [2]. Отмечается также снижение надбровного и двигательного компонентов роговичного рефлекса, вплоть до полного их отсутствия. Все это приводит к развитию экспозиционных симптомов с нарушением выработки прекорнеальной слезной пленки, что связано с избыточным испарением слезы в условиях увеличенной площади открытой глазной поверхности и уменьшением подвижности век, принимающих участие в распределении слезной пленки. Таким образом, нарушение защитной функции век приводит к развитию хронического воспаления конъюнктивы и роговицы с формированием ксероза глазной поверхности и нередко осложняется присоединением какой-либо инфекции [5–8].

Ксероз глазной поверхности в ряде случаев сочетается с расстройством пассажа слезной жидкости [6]. Примерно в $^2/_3$ случаев отмечается слезотечение, которое объясняется тем, что из-за слабости круговой мышцы глаза и редкого моргания слезная жидкость скапливается в нижних отделах конъюнктивального мешка [2], а не распределяется равномерно

по глазной поверхности [6]. Кроме того, за счет нарушения присасывающей функции слезных канальцев, также обусловленного дисфункцией круговой мышцы, страдает активный слезоотток [2].

Поражение тройничного нерва

При поражении тройничного нерва, в частности его глазной ветви, наиболее значимым клиническим проявлением служит потеря сенсорной иннервации роговицы, что сопровождается нарушением снабжения нейромедиаторами клеток роговицы и проявляется ее гипо- или анестезией. При этом запускается каскад патологических процессов, которые приводят к развитию нейротрофической кератопатии [9]. Фактически нарушение функции ветвей тройничного нерва при его поражении приводит к снижению скорости обновления эпителия роговицы и нарушению репаративных процессов. Расстройство чувствительности роговицы также влияет на выработку слезной пленки, частоту моргания вследствие нарушенного роговичного рефлекса и сенсорного компонента мигательного рефлекса, а также дисфункции слезных желез [10]. На фоне повреждения сенсорных волокон тройничного нерва роговицы происходит значительное уменьшение базальной слезопродукции. Примерно у $^1/_6$ больных возникает синдром сухого глаза вследствие проксимального поражения тройничного нерва [2, 11, 12]. На этом неблагоприятном фоне, при нарушении трофики роговицы и наличии множественных дефектов эпителия, может быстро развиться язва с расплавлением стромы и перфорацией роговицы с последующим формированием фистулы, что приводит к выраженному снижению остроты зрения, вплоть до полной потери зрительных функций и даже глаза как органа зрения [5—8].

Сочетанное поражение лицевого и тройничного нервов

Наиболее часто сочетанное поражение лицевого и тройничного нервов наблюдается при нейрохирургической патологии. По результатам исследования, проведенного в Институте нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко (2018), была определена распространенность сочетанной патологии тройничного и лицевого нервов после нейрохирургических операций на структурах мостомозжечкового угла. Проведенные исследования показали, что в раннем послеоперационном периоде поражения лицевого нерва различной степени выраженности определяются у большинства пациентов, в то время как недостаточность глазной ветви тройничного нерва, проявляющаяся снижением корнеального рефлекса, — только в 38,3% случаев. Однако через 1 год отрицательная динамика по этому показателю нарастала до 50%, а после лучевой терапии снижение корнеального рефлекса было выявлено уже у 53,6% пациентов [13].

Очевидно, что при сочетании паралитического лагофтальма, обусловленного поражением лицевого нерва, с повреждением ветвей тройничного нерва риск развития тяжелых роговичных осложнений, получивших название «нейротрофическая кератопатия (кератит)», значительно возрастает [5, 7, 8]. Трансплантация роговицы с лечебной или оптической целью у данной категории пациентов не приносит желаемого результата в связи с нейротрофическими нарушениями воспринимающего ложа, препятствующими интеграции трансплантата [7], и развитием на трансплантате аналогичных патологических процессов, что нередко ведет к повторным неудачным трансплантациям [9]. При этом нарушение защитной функции век, сопровождающееся ксерозом глазной поверхности, в свою очередь еще больше усугубляет неблагоприятные условия для приживления роговичного трансплантата [7].

Таким образом, при сочетанной патологии лицевого и тройничного нервов возникает ряд взаимосвязанных и взаимоотягощающих проблем, требующих коррекции лагофтальма и восстановления нервной трофики роговицы.

Иннервация роговицы

Эпителий роговицы относится к наиболее интенсивно иннервируемым структурам организма человека. Чувствительная иннервация роговицы в 300—600 раз выше, чем иннервация кожи. Площадь эпителиального пласта, равная 0,01 мм^2, содержит до 100 нервных окончаний. На 2,1 млн базальных клеток эпителия роговицы приходится до 1,4 млн нервных окончаний [14]. Сенсорная иннервация обеспечивается тройничным нервом: длинными ресничными нервами, являющимися ветвями глазного нерва из первой ветви тройничного нерва [14]. Ветви симпатического (верхний шейный ганглий) и парасимпатического (цилиарный ганглий) нервов наряду с концевыми ветвями тройничного нерва также образуют базальное (субэпителиальное) нервное сплетение, располагающееся непосредственно под эпителием роговицы, поверхностно-ветвящиеся волокна которого поворачивают перпендикулярно и заканчиваются в эпителии. Считается, что 50—450 ганглиев тройничного нерва иннервируют всю роговицу. Обширная ветвящаяся сеть ее отдельных аксонов насчитывает в 1 мм^2 до 7000 ноцицепторов, которые равномерно распределены по всей роговице. Большинство (70%) этих рецепторов полимодальные, т.е. воспринимающие раздражение от экстремальных температур, химических и воспалительных медиаторов, 20% — являются механорецепторами, а остальные 10% — рецепторами холода [11].

Любое нарушение иннервации роговицы запускает каскад патофизиологических механизмов, приводящих к нейротрофическим нарушениям, и играет негативную роль в сложном процессе заживления ее повреждений, пролиферации клеток, дифференцировки ДНК-синтеза, а также экспрессии коллагена. В ходе молекулярно-биологических исследований доказано, что между эпителием роговицы и тройничными нейронами существует взаимодействие через нейропептиды (трофические нейромодуляторы или медиаторы), которые выделяются из нервных окончаний и необходимы для жизнедеятельности, метаболизма и заживления дефектов глазной поверхности [5, 15—18]. Таким образом, все патоморфологические и патофизиологические механизмы, включая системные заболевания и повреждения центральной или периферической нервной системы, которые негативно воздействуют на тройничный нерв на любом уровне, могут вызвать нейротрофические нарушения в роговице с развитием различных заболеваний глазной поверхности [11]. В литературе имеются сведения и об обратной связи: как нарушение иннервации роговицы вызывает апоптоз ее эпителиальных клеток, так и восстановление целостности эпителия способствует регенерации сенсорных нервов роговицы, особенно в суббазальном сплетении [11, 14].

Нейротрофическая кератопатия — это редкое дегенеративное заболевание, вызванное нарушением иннервации роговицы ветвями тройничного нерва [5, 15—18], проявляющееся потерей чувствительности, нарушением целостности эпителия, приводящее к ее изъязвлению и нарушению репаративных процессов [10].

Клиническая картина нейротрофической кератопатии характеризуется наличием эпителиальных и стромальных дефектов, от единичных поверхностных точечных до сливных эрозий и язв роговицы, вплоть до перфорации по мере развития заболевания [11, 12], в исходе которых формируются помутнения различной степени выраженности, а в наиболее тяжелых случаях — фистулы, что сопровождается существенным снижением остроты зрения [7].

Данная патология была систематизирована итальянским офтальмологом Piera Versura из Болоньи, которая выделила три клинические стадии нейротрофической кератопатии. Согласно данной классификации, изменения эпителия роговицы соответствуют 1-й стадии заболевания, стойкие дефекты эпителия — 2-й и прогрессирующая язва роговицы — 3-й [19].

Учитывая этиологические и патогенетические особенности развития заболевания, пациенты с нейротрофической кератопатией могут длительное время не предъявлять жалоб, связанных с расстройством чувствительности роговицы [20], поэтому они несвоевременно обращаются за медицинской помощью. Это особенно опасно, поскольку нейротрофический кератит является одним из наиболее тяжелых заболеваний, плохо поддающихся лечению и приводящих к неблагоприятным исходам [7].

Методы лечения нейротрофической кератопатии. Обзор литературы показал, что классическое лечение нейротрофической кератопатии носит паллиативный характер и преимущественно направлено на защиту глазной поверхности. С этой целью используются различные консервативные методы лечения, включая медикаментозную терапию, аутосеротерапию, использование защитных контактных линз, хемоденервации леватора и др., а также хирургические методы (лечебная кератопластика, лечебные биологические покрытия, блефарорафия и др.) [12, 21—23].

В качестве средств медикаментозной терапии используются кератопротекторы, слезозаместительные, эпителизирующие и ускоряющие регенерацию роговицы препараты, витамины, а также по показаниям антисептические, антибактериальные, противовирусные, противогрибковые и другие препараты [8, 12, 15—18, 24]. Однако, как показывает всемирный опыт, медикаментозное лечение не позволяет купировать нейротрофические изменения в роговице и возникает необходимость в использовании защитных покрытий.

Одним из наиболее эффективных и косметически приемлемых методов защиты роговицы является использование контактных линз. При этом мягкая контактная линза выступает в качестве не только бандажа, обеспечивая защиту поврежденного эпителия, но и накопителя лекарственных препаратов для пролонгации их действия [12]. Однако ношение контактных линз сопряжено с риском развития осложнений (инфекционных, токсико-аллергических и др.) и высокой вероятностью повреждения эпителия при их замене на фоне нейротрофических нарушений.

В некоторых случаях возникает потребность в постоянном биологическом покрытии аллогенными трансплантатами (роговичный, роговично-склеральный, амниотическая мембрана и др.) или собственными тканями (аутоконъюнктивальный лоскут) [7]. Использование аутоконъюнктивального лоскута является наиболее доступным и эффективным из всех биологических покрытий. Временная или постоянная аутоконъюнктивальная пластика по Кунту, в том числе с сегментарной иридэктомией для обеспечения зрительной функции, в ряде случаев позволяет обеспечить защиту роговицы, хотя и сопровождается значительным косметическим дефектом при отсутствии стабильного результата. Сами авторы отмечают, что в отдаленном (от 6 мес до 2 лет) послеоперационном периоде в 35% случаев наблюдались осложнения, включая рецидив кератита [12, 25].

Таким образом, неудовлетворительные результаты лечения и прогрессирование нейротрофической кератопатии на фоне паралитического лагофтальма определяют необходимость его устранения для обе-

спечения оптимальных условий лечения нейротрофических поражений роговицы [6, 26].

Среди малоинвазивных методов коррекции лагофтальма с целью получения временного медикаментозного птоза применяется хемоденервация мышц, поднимающих верхнее веко (m. levator palpebrae superioris, m. Muller). Этот метод позволяет сузить просвет глазной щели, частично восстановить смыкание век и тем самым уменьшить экспозиционные симптомы и обеспечить защиту роговицы [6, 26, 27].

Однако в ряде случаев возникает необходимость в более радикальной хирургической коррекции лагофтальма. Наибольшее распространение для временной или постоянной коррекции лагофтальма получили различные варианты некровавой и кровавой (перманентной, постоянной) блефаро- или тарзорафии [12, 25]. Тем не менее необходимо иметь в виду, что наложение постоянной блефаро- или тарзорафии влечет за собой расстройства зрительных функций, проявляющиеся нарушением бинокулярного зрения и/или ограничением поля зрения, а также сопровождается выраженным косметическим дефектом [8, 28], который частично сохраняется даже после рассечения тарзорафии и проявляется деформацией реберного края век и нарушением роста ресниц. В связи с этим в качестве хирургических методов коррекции лагофтальма более целесообразно использовать один из альтернативных методов, огромное множество которых было систематизировано в 2018 г. М.Б. Гущиной и соавт. [6].

Тем не менее очевидно, что все вышеописанные методы лечения нейротрофических поражений роговицы носят паллиативный или вспомогательный характер и не позволяют радикально устранить симптомы нейротрофического поражения роговицы.

Невротизация роговицы — это хирургическая операция, направленная на восстановление функции поврежденного нерва за счет подшивания к периферическому концу поврежденного нерва одного из неповрежденных соседних нервов [29] либо переноса здорового сегмента донорского нерва в ткань для восстановления моторной или сенсорной иннервации [11]. В частности, невротизация роговицы — это единственный патогенетически обоснованный метод, позволяющий купировать патологический процесс при нейротрофическом поражении, обеспечивающий структурный рост нерва, нервную трофику роговицы и восстановление ее чувствительности.

Концепция невротизации роговицы была сформулирована M. Samii в 1972 г., описана в 1981 г. и включала анастомозирование ветви затылочного нерва с проксимальным отделом тройничного нерва. Были описаны 3 пациента, у которых улучшилась трофика роговицы, но полного восстановления чувствительности не произошло [30].

С 2009 г. в зарубежной литературе стали появляться сведения о различных методиках невротизации роговицы с использованием большого ушного или тройничного нерва [5, 31—40]. Однако методики с использованием большого ушного нерва широкого клинического распространения не получили.

Невротизация роговицы в качестве современного хирургического метода лечения нейротрофической кератопатии у пациентов с параличом мимической мускулатуры впервые упоминается в научной литературе в 2009 г. J. Terzis и соавт. [38]. В ходе шести операций проводили коронарный разрез, выделяли надглазничный и надблоковый нервы на контралатеральной стороне, далее проводили их к глазу на пораженной стороне и подшивали перилимбально. Полученные данные показали, что эта методика прямого переноса конечных ветвей n. ophthalmicus (n. supraorbitalis и n. supratrochlearis) улучшала чувствительность ранее анестезированных роговиц в кратчайшие сроки (а именно через 3—6 мес после операции) и создавала условия для улучшения состояния роговицы и восстановления зрительных функций [38].

В 2014 г. F. Allevi и соавторы провели одну аналогичную операцию. При этом ход операции принципиально не отличался от методики J. Terzis, чувствительность роговицы была восстановлена в аналогичные сроки после операции [7].

В 2016 г. F. Jacinto и соавторы описали единичный случай невротизации роговицы с применением надглазничного и надблокового нервов с ипсилатеральной стороны у пациента с клиническими проявлениями нейротрофического поражения [35]. Однако данная методика имеет ограниченные показания к применению.

Описанные хирургические методики невротизации роговицы были выполнены с использованием прямого переноса дистальных ветвей донорского нерва, однако существуют методики с использованием межпозиционного (вставочного) нервного трансплантата, кооптированного к здоровому донорскому нерву [11].

В качестве нервной вставки используются нервные ауто- или аллотрансплантаты, которые подшиваются конец в конец или конец в бок к одной из конечных ветвей n. ophthalmicus (n. supraorbitalis или n. supratrochlearis). Затем вставочный нервный трансплантат проводится к пораженному глазу. При этом подшивание конец в конец предполагает полное пересечение донорского нерва, что сопровождается полным нарушением чувствительности в зоне физиологической иннервации пересеченного донорского нерва (n. supraorbitalis или n. supratrochlearis).

В 2014 г. были опубликованы результаты четырех подобных операций, проведенных в Торонто, у 3 пациентов (у 2 — односторонняя, у 1 — двусторонняя невротизация роговицы). Методика включала проведение надбровного разреза на здоровой стороне с целью выделения надглазничного или надблоко-

вого нерва, подшивание к нему вставки икроножного аутонервного трансплантата (n. suralis) конец в бок, последующее проведение вставочного нерва к роговице на пораженной стороне и его подшивание [33]. Однако сроки восстановления чувствительности денервированной роговицы значительно возрастали в связи с более длительным прорастанием нервных аксонов через нервную вставку и составляли 8—12 мес после операции.

В 2018 г. I. Leyngold и соавторы сообщили о выполнении семи невротизаций роговицы с применением эндоскопической техники с доступом через разрез в области верхнего века [36] при помощи вставки бесклеточного нервного аллографта (Acellular Nerve Allograft), который подшивали к надглазничному нерву здоровой стороны и проводили к денервированной роговице противоположной стороны. Авторы сообщают, что после данной операции у всех прооперированных пациентов в течение 3 мес после операции улучшилась или восстановилась чувствительность роговицы, а также целостность эпителия роговицы [37].

В конце 2020 г. Я.О. Груша и соавторы сообщили об одной операции непрямой невротизации роговицы с использованием аутонервной вставки n. suralis (икроножный нерв) конец в конец, волокна которой были имплантированы в корнеосклеральные тоннели. В послеоперационном периоде данная операция была дополнена замковой тарзорафией [5]. По данным авторов, чувствительность роговицы появилась через 6 мес после операции и в дальнейшем нарастала.

Таким образом, все авторы указывают на эффективность невротизирующих операций с улучшением или восстановлением чувствительности роговицы, а в отдельных случаях — и с повышением остроты зрения, в срок от 3 до 18 мес после операции в зависимости от методики.

Проведенный анализ данных литературы показал, что прямая невротизация имеет неоспоримые преимущества перед методиками с использованием вставок из донорских нервов, поскольку нейропептиды из нервных волокон сразу выделяются в реципиентную ткань и запускают репаративные процессы. Этим объясняется то, что чувствительность после прямой невротизации восстанавливается в более короткие сроки. При этом не требуется наложения блефарорафии на длительное время, поскольку уже интраоперационно обеспечиваются условия для быстрого восстановления трофики роговицы, что практически исключает риск прогрессирования нейротрофических изменений. Не наблюдается полной потери чувствительности в зоне физиологической иннервации донорских нервов после их частичного изъятия, поскольку для трансплантации изымаются не все фасцикулы. Относительным недостатком прямой невротизации роговицы является техническая сложность, связанная с обеспечением широкого доступа к донорским нервам, а также с прецизионным выделением их отдельных ветвей на значительном протяжении (от 8 до 10—12 см). Это требует дополнительного времени (от 3 до 4 ч), а также участия высококвалифицированной междисциплинарной хирургической бригады, включающей челюстно-лицевого хирурга, микрохирурга и офтальмохирурга.

Использование же вставочных нервных аутотрансплантатов при их изъятии сопряжено с полным нарушением чувствительности в зоне физиологической иннервации донорского аутотрансплантата (донорский ущерб). Кроме того, при прорастании сенсорных волокон вероятность потери сенсорной нагрузки при подшивании к донорскому нерву увеличивается [37], поскольку в икроножном нерве количество фасцикулов значительно больше и составляет 6—12 и более, в то время как в надглазничном и надблоковом нервах насчитывается не более 5. Аксональная нагрузка донорского нерва определяет реиннервационную способность реципиентной зоны, т.е. роговицы. Таким образом, можно судить о снижении количества прорастающих аксонов в связи с различным количеством фасцикулов [41].

Другой существенный недостаток — высокая вероятность повреждения фасцикулов при наложении анастомоза между донорским нервом и вставочным нервным трансплантатом и связанное с этим образование невром в дальнейшем [37].

Наряду с указанными недостатками существенными ограничениями невротизации роговицы при помощи вставочного нерва являются время и способность прорастания шванновских клеток в нервный трансплантат. Этот процесс сопряжен с временным покоем шванновских клеток, что может значительно замедлить прорастание чувствительных волокон. Как правило, после сшивания требуется в среднем от 2 до 4 нед для первичной инициации аксональной регенерации в трансплантате, который служит проводником для аксонов. После этого латентного периода аксоны растут в среднем со скоростью 1 мм в день, что существенно замедляет транспорт белка нейрофиламента [37]. Очевидно, что в некоторых случаях аксональная регенерация может и вовсе не запуститься. Эти обстоятельства дают основание считать данную методику менее эффективной и надежной. Принимая во внимание указанные аспекты, при непрямой невротизации роговицы с использованием вставочных нервов возникает необходимость наложения постоянной блефаро- или тарзорафии на длительное (до 6 мес) время [5] для профилактики прогрессирования нейротрофической кератопатии (кератита) на период аксональной регенерации.

Таким образом, доказано, что прорастание сенсорных волокон через нервный трансплантат посредством перекрестной невропластики с использованием

донорских нервов в качестве проводника значительно удлиняет время реабилитации по сравнению с прямой невротизацией роговицы и сопровождается донорским ущербом, связанным с дополнительными повреждениями в донорской зоне при заборе аутонервной вставки.

Резюмируя данные литературы и учитывая накопленный собственный опыт, с определенной долей уверенности можно утверждать, что невротизация роговицы — это эффективный радикальный хирургический метод лечения нейротрофической кератопатии, обеспечивающий ее нервную трофику и восстановление чувствительности.

Принимая во внимание преимущества прямой невротизации роговицы, группа авторов, включающая офтальмохирурга и 3 челюстно-лицевых хирургов, ведет на базе ФГБУ НМИИЦ «ЦНИИСиЧЛХ» Минздрава России разработку и внедрение подобных операций [42]. В 2020 г. опубликованы результаты семи первых операций с восстановлением чувствительности роговицы в срок от 3 до 6 мес после прямой невротизации роговицы с имплантацией и подшиванием дистальных ветвей надблокового и/или надглазничного нервов в корнеосклеральные тоннели [43].

Заключение

Учитывая накопившийся положительный опыт, свидетельствующий об эффективности невротизирующих операций при лечении пациентов с нейротрофической кератопатией, целесообразно продолжить дальнейшие научно-клинические исследования по отработке наиболее эффективных методик и их более широкому внедрению в хирургическую практику отечественного здравоохранения, поскольку невротизация роговицы является радикальным, патогенетически обоснованным методом, позволяющим повысить эффективность реабилитации пациентов, особенно при сочетанной патологии лицевого и тройничного нервов.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Аржанцев П.З., Виссарионов В.А., Давыдов Б.Н. и др. *Восстановительная хирургия мягких тканей челюстно-лицевой области: Руководство для врачей.* Под ред. Неробеева А.И., Плотникова Н.А. М.: Медицина; 1997.
Arzhancev PZ, Vissarionov VA, Davydov BN, et al. *Vosstanovitel'naya hirurgiya myagkih tkanej chelyustno-licevoj oblasti: Rukovodstvo dlya vrachej* [Restorative surgery of soft tissues of the maxillofacial region: A guide for physicians]. Eds. Nerobeev A.I., Plotnikov N.A. M.: Meditsina; 1997 (In Russ.).
2. *Болезни нервной системы: руководство для врачей.* Под ред. Яхно Н.Н., Штульмана Д.Р. М.: Медицина; 2001.
Bolezni nervnoj sistemy: Rukovodstvo dlya vrachej [Diseases of the nervous system: A guide for physicians. Eds Yakhno N.N., Shtulman D.R. M.: Meditsina; 2001. (In Russ.).
3. Hontanilla B, Marre D, Cabello A. Cross-face nerve grafting for reanimation of incomplete facial paralysis: quantitative outcomes using the FACIAL CLIMA system and patient satisfaction. *J Reconstr Microsurg.* 2014;30(1):25-30. https://doi.org/10.1055/s-0033-1349347
4. Lee EI, Hurvitz KA, Evans GR, et al. Cross-facial nerve graft: past and present. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2008;61:250-256. https://doi.org/10.1016/j.bjps.2007.05.016
5. Груша Я.О., Новиков М.Л., Данилов С.С., Фетцер Е.И., Карапетян А.С. Невротизация роговицы как патогенетически направленный метод лечения нейротрофического кератита у пациентов с лицевым параличом. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(5):52-57.
Grusha YO, Novikov ML, Danilov SS, Fetzer EI, Karapetyan AS. Corneal neurotization as a pathogenetically directed method of treatment of neurotrophic keratitis in patients with facial paralysis. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2020;136(5):52-57. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma202013605152
6. Гущина М.Б., Терещенко А.В., Мальков С.А. Парализ лицевого нерва в практике врача-офтальмолога (обзор литературы). *Вестник офтальмологии.* 2018;134(3):116-120.
Gushchina MB, Tereshenko AV, Mal'kov SA. Facial nerve paralysis in the practice of an ophthalmologist (literature review). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2018;134(3):116-120. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma20181343116
7. Allevi F, Fogagnolo P, Rossetti L, Biglioli F. Eyelid reanimation, neurotisation, and transplantation of the cornea in a patient with facial palsy. *BMJ Case Rep.* 2014;2014:1-3. https://doi.org/10.1136/bcr-2014-205372
8. Груша Я.О., Федоров А.А., Фетцер Е.И. Паралитический лагофтальм. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
Grusha YO, Fedorov AA, Fettser EI. *Paraliticheskii lagoftal'm* [Paralytic lagophthalmos]. M.: GEOTAR-Media; 2019. (In Russ.).
9. Bains RD, Elbaz U, Zuker RM. Corneal neurotization from the supratrochlear nerve with sural nerve grafts: a minimally invasive approach. *Plast Reconstr Surg.* 2015;135:397e-400. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000000994
10. Mastropasqua L, Massaro-Giordano G, Nubile M, Sacchetti M. Understanding the Pathogenesis of Neurotrophic Keratitis: The Role of Corneal Nerves. *J Cell Physiol.* 2017;232(4):717-724. https://doi.org/10.1002/jcp.25623
11. Malhotra R, Elalfy MS, Kannan R, Nduka C, Hamada S. Update on corneal neurotisation. *Brit J Ophthalmol.* 2018;103(1):26-35. https://doi.org/bjophthalmol-2018-312104
12. Каспарова Е.А., Собкова О.И. Нейротрофический кератит на фоне паралитического лагофтальма. *Офтальмология.* 2009;6(2):11-14.
Kasparova EA, Sobkova OI. Neurotrophic keratitis on the background of paralytic lagophthalmos. *Ophthalmology = Oftal'mologiya.* 2009;6(2):11-14. (In Russ.).
13. Шевченко К.В. *Оптимизация тактики хирургического лечения пациентов с большими и гигантскими невриномами слухового нерва:* Дис. ... канд. мед. наук. М. 2018.
Shevchenko KV. *Optimizatsiya taktiki khirurgicheskogo lecheniya patsiyentov s bol'shimi i gigantskimi nevrinomami slukhovogo nerva:* Dis. ... kand. med. nauk. [Optimization of tactics of surgical treatment of patients with large and giant neurinomas of the auditory nerve: Abstract of dis. candidate of medical sciences: 14.01.18]. M. 2018. (In Russ.). https://search.rsl.ru/ru/record/01008707464
14. Вит В.В. *Строение зрительной системы человека.* М.: Астропринт; 2010.
Vit VV. *Stroenie zritel'noj sistemy cheloveka* [The structure of the human visual system]. M.: Astroprint; 2010 (In Russ.).
15. Lambiase A, Manni L, Bonini S, Rama P, Micera A, Aloe L. Nerve growth factor promotes corneal healing: structural, biochemical, and molecular analyses of rat and human corneas. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41:1063-1069. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2020.04.036
16. Tan M, Bryars J, Moore J. Use of nerve growth factor to treat congenital neurotrophic corneal ulceration. *Cornea.* 2006;25:352-355. https://doi.org/10.1097/01.ico.0000176609.42838.df
17. You L, Kruse FE, Völcker HE. Neurotrophic factors in the human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000;41(3):692-702.
18. Каспарова Е.А., Каспаров А.А., Собкова О.И., Каспарова Е.А., Розинова В.Н. Способ лечения гнойной язвы роговицы, развившейся

на глазах с нейротрофическим кератитом и лагофтальмом. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(5-2):220-225.
Kasparova EA, Kasparov AA, Sobkova OI, Kasparova EA, Rozinova VN. A method of treating purulent corneal ulcer in the eyes with neuroparalytical keratitis and lagophthalmos. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(5-2):220-225. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052220

19. Versura P, Giannaccare G, Pellegrini M, Sebastiani S, Campos EC. Neurotrophic keratitis: current challenges and future prospects. *Eye Brain*. 2018; 10:37-45.
https://doi.org/10.2147/EB.S117261

20. Яни Е.В., Селиверстова К.Е. Комплексная терапия воспалительных заболеваний век. *Российский офтальмологический журнал*. 2016;9(3):91-93.
Yani EV, Seliverstova KE. A combined therapy of inflammatory diseases of eyelids. *Russian Ophthalmological Journal = Rossiyskiy oftal'mologicheskiy zhurnal*. 2016;9(3):91-93. (In Russ.).
https://doi.org/10.21516/2072-0076-2016-9-3-91-93

21. Комарова М.Г., Клюваева Т.Ю. Коррекция лагофтальма после эстетической блефаропластики мягкими контактными линзами. *Вестник офтальмологии*. 2006;122(2):33-35.
Komarova MG, Kliuvaeva TYu. Correction of lagophthalmos after esthetic blepharoplasty with soft contact lenses. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2006;122(2):33-35. (In Russ.).

22. Новиков С.А. Контактная линза как пролонгированная глазная лекарственная форма. *Глаз*. 2001;(4):6-18.
Novikov S A. Contact lens as prolonged eye dosage form. *Glaz*. 2001;(4):6-18. (In Russ.).

23. Grey F, Carley F, Biswas S, Tromans C. Scleral contact lens management of bilateral exposure and neurotrophic keratopathy. *Cont Lens Anterior Eye*. 2012;35(6):288-291.
https://doi.org/10.1016/j.clae.2012.07.009

24. Sacchetti M, Lambiase A. Diagnosis and management of neurotrophic keratitis. *Clin Ophthalmol*. 2014;8:571-579.
https://doi.org/10.2147/OPTH.S45921

25. Каспиров А.А., Каспарова Е.А., Собкова О.И. Лечение центральной язвы роговицы на фоне лагофтальма с помощью аутоконъюнктивальной пластики в сочетании с оптической иридэктомией и наружной блефарорафией (клиническое наблюдение). *Вестник офтальмологии*. 2010;126(2):35-37.
Kasparov AA, Kasparova EA, Sobkova OI. Treatment for central corneal ulcer in the presence of lagophthalmos by autoconjunctivoplasty in combination with optic iridectomy and external blepharorrhaphy a clinical case. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2010;126(2):35-37. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2019135052220

26. Гущина М.Б., Мальков С.А., Ковшун Е.В., Южакова Н.С. Комплексное поэтапное лечение паралитического лагофтальма (клинический случай). *Вестник офтальмологии*. 2017;133(1):75-80.
Gushchina MB, Mal'kov SA, Kovshun EV, Yuzhakova NS. Complex staged treatment for paralytic lagophthalmos (case report). *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2017;133(1):75-80. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2017133175-80

27. Саксонова Е.В., Орлова О.Р., Куренков А.Л. Функциональная асимметрия нейромоторного аппарата лица при невропатии лицевого нерва и ее коррекция ботулотоксином типа А lantox. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2013;113(10):29-35.
Saksonova EV, Orlova OR, Kurenkov AL. The functional asymmetry of the facial neuromotor apparatus in patients with facial nerve neuropathy and its treatment with botulinum toxin type A lantox. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2013;113(10):29-35. (In Russ.).

28. Агафонова Е.И., Груша Я.О. Хирургические способы лечения паралитического лагофтальма. *Вестник офтальмологии*. 2010;126(5):48-52.
Agafonova EI, Grusha YO. Surgical Treatment Options for Paralytic Lagophthalmos. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2010;126(5):48-52. (In Russ.).

29. *Большой медицинский энциклопедический словарь*. Аветисов С. Э. и др. Под ред. Бородулина В.И. Изд. 4-е, испр. и доп. М.: РИПОЛ классик; 2007.
Bol'shoj medicinskij enciklopedicheskij slovar' [Big Medical Encyclopedic Dictionary]. Avetisov SE et al. Ed. Borodulin V.I.. 4th ed. Moscow: RIPOL Classic; 2007. (In Russ.).

30. Samii M. Reconstruction of the trigeminal nerve. In: Samii M, Jannetta PJ. *The cranial nerves*. Berlin—Heidelberg—New York: Springer-Verlag; 1981; 352-358.

31. Benkhatar H, Levy O, Goemaere I. Corneal neurotization with a great auricular nerve graft: effective reinnervation demonstrated by in vivo confocal microscopy. *Cornea*. 2018;37:647-650.
https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001549

32. Catapano J, Fung SSM, Halliday W, Jobst C, Cheyne D, Ho ES, Zuker RM, Borschel GH, Ali A. Treatment of neurotrophic keratopathy with minimally invasive corneal neurotisation: long-term clinical outcomes and evidence of corneal reinnervation. *Br J Ophthalmol*. 2019;0:1-8.
https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-313042

33. Elbaz U, Bains R, Zuker RM, Borschel GH, Ali A. Restoration of corneal sensation with regional nerve transfers and nerve grafts: a new approach to a difficult problem. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1289-1295.
https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2014.2316

34. Fung S, Catapano J, Elbaz U, Zuker R, Borschel G, Ali A. In vivo confocal microscopy reveals corneal reinnervation following treatment of neurotrophic keratopathy with corneal neurotization. *Cornea*. 2018;37:109-112.
https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001315

35. Jacinto F, Espana E, Padilla M, Ahmad A, Leyngold I. Ipsilateral supraorbital nerve transfer in a case of recalcitrant neurotrophic keratopathy with an intact ipsilateral frontal nerve: a novel surgical technique. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2016;4:14-17.
https://doi.org/10.1016/j.ajoc.2016.07.001

36. Leyngold IM, Weller C, Leyngold M, Tabor M. Endoscopic corneal neurotization: technique and initial experience. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2018;34(1):82-85.
https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001023

37. Leyngold IM, Yen MT, Tian J, et al. Minimally invasive corneal neurotization with acellular nerve allograft: Surgical Technique and Clinical Outcomes. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2019;35(2):133-140.
https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000000118120

38. Terzis JK, Dryer MM, Bodner BI. Corneal neurotization: a novel solution to neurotrophic keratopathy. *Plast Reconstr Surg*. 2009;123(1):112-120.
https://doi.org/10.1097/PRS.0b013e3181904d3a

39. Ting DSJ, Figueiredo GS, Henein C, et al. Corneal neurotization for neurotrophic keratopathy: clinical outcomes and in vivo confocal microscopic and histopathological findings. *Cornea*. 2018;37:641-646.
https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001522

40. Weis E, Rubinov A, Al-Ghoul AR, Yau FM. Sural nerve graft for neurotrophic keratitis: early results. *Can J Ophthalmol*. 2018;53(1):24-29.
https://doi.org/10.1016/j.jcjo.2017.10.044

41. Győri E, Tzou C-HJ, Weninger WJ, Reissig L, Schmidt-Erfurth U, Radtke C, et al. Axon numbers and landmarks of trigeminal donor nerves for corneal neurotization. *PLoS ONE*. 2018;13(10):e0206642.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206642

42. Патент РФ на изобретение №2722998/05.06.20. Бюл. №16. Сергеева В.Ю., Бушан С.Б., Салихов К.С., Гущина М.Б. *Способ восстановления трофики роговицы глаза при нейротрофической кератопатии*. Ссылка активна на 10.02.21.
Patent RF na izobretenie №2722998/05.06.20. Sergeeva VYu, Butsan SB, Salikhov KS, Gushchina MB. *Sposob vosstanovleniya trofiki rogovicy glaza pri nejrotroficheskoj keratopatii*. Accessed 10.02.20. (In Russ.).
https://www1.fips.ru/ofpstorage/Doc/IZPM/RUNWC1/000/000/002/722/998/%D0%98%D0%97-02722998-00001/document.pdf

43. Гущина М.Б., Бушан С.Б., Салихов К.С., Сергеева В.Ю. Перспективы невротизации роговицы в комплексном лечении пациентов с сочетанным поражением лицевого и тройничного нервов. *Современные технологии в офтальмологии*. 2020;3(34):97.
Gushina MB, Butsan SB, Salikhov KS, Sergeeva VYu. Prospects of corneal neurotization in the complex treatment of patients withthe facial and trigeminal nerve pathology. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii*. 2020;3(34):97. (In Russ.).
https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-3-97-98

Поступила 09.07.2021
Received 09.07.2021
Принята к печати 29.09.2021
Accepted 29.09.2021

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 110-117
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031110

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 110-117
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031110

Влияние половых гормонов и беременности на развитие и прогрессирование увеальной меланомы

© В.Г. ЛИХВАНЦЕВА[1, 2], В.Э. ОВАНЕСЯН[3]

[1]ФГБУ ГНЦ «Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;
[2]Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр» Федерального медико-биологического агентства России, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ МО «Егорьевская центральная районная больница», Егорьевск, Россия

РЕЗЮМЕ

Анализ литературы показал повышенную частоту и худший прогноз увеальной меланомы (УМ) у мужчин. При этом представлены описания агрессивного течения УМ у беременных. Эти факты побудили исследователей проанализировать влияние половых гормонов и беременности на развитие и прогрессирование УМ. Многолетний международный опыт опроверг факт достоверной разницы между 5-летней выживаемостью и 5-летней выживаемостью без метастазов между небеременными женщинами с УМ и беременными с УМ. Данные расценены как соответствующие 3-му уровню доказательности. Эксперты пришли к выводу, что УМ не является противопоказанием к текущей или более поздней беременности, а экзогенные гормоны (оральные контрацептивы или заместительная гормональная терапия) не влияют на частоту развития и прогноз УМ. В публикациях представлены доказательства экспрессии рецепторов некоторых половых гормонов (ER, ERRα, LH и LHRH) в первичной УМ, а также гиперэкспрессии генов *ESR1* и *ESR2* в УМ с плохими прогностическими характеристиками. Экспрессия андрогенов мРНК была низкой в УМ в целом, но выше в эпителиоидных УМ. Факт экспрессии рецепторов эстрогена в УМ дает основания примерить их на роль мишени для терапии.

Ключевые слова: *увеальная меланома, гормоны, беременность, репродуктивные функции, прогноз.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Лихванцева В.Г. — e-mail: likhvantseva-4@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-3175-9592
Ованесян В.Э. — e-mail: Dr.ove@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0623-4217
Автор, ответственный за переписку: Лихванцева В.Г. — e-mail: likhvantseva-4@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Лихванцева В.Г., Ованесян В.Э. Влияние половых гормонов и беременности на развитие и прогрессирование увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):110–117. https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031110

The effect of sex hormones and pregnancy on development and progression of uveal melanoma

© V.G. LIKHVANTSEVA[1, 2], V.E. OVANESYAN[3]

[1]Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;
[2]Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific-Clinical Center of Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies of the Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russia;
[3]Yegoryevsk Central District Hospital, Yegoryevsk, Russia

ABSTRACT

The analysis of literature revealed that men experience uveal melanoma (UM) more frequently and with worse prognosis. There are also descriptions of an aggressive course of UM in pregnant women. These facts prompted researchers to analyze the effect of sex hormones and pregnancy on the development and progression of UM. Many years of international experience have refuted the presence of a reliable difference between 5-year survival and 5-year survival without metastases between non-pregnant women with UM and pregnant women with UM. That data is regarded as level 3 evidence. The experts have concluded that UM is not a contraindication to current or future pregnancy, and exogenous hormones (oral contraceptives or hormone replacement therapy) do not affect the incidence and prognosis of UM. Publications provide evidence of expression of the receptors of certain sex hormones (ER, ERRα, LH and LHRH) in primary UM, as well as overexpression of the *ESR1* and *ESR2* genes in UM with poor predictive characteristics. Overall AR mRNA expression in UM was low, but it was higher in epithelial UMs. The fact of expression of estrogen receptors in UM gives grounds to experiment with them as a target for therapy.

Keywords: *uveal melanoma, hormones, pregnancy, reproductive functions, prognosis.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Likhvantseva V.G. — e-mail: likhvantseva-4@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-3175-9592
Ovanesyan V.E. — e-mail: dr.ove@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-0623-4217
Corresponding author: Likhvantseva V.G. — e-mail: likhvantseva-4@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Likhvantseva VG, Ovanesyan VE. The effect of sex hormones and pregnancy on development and progression of uveal melanoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):110–117. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031110

Изучение влияния гормонов на заболеваемость, клиническое течение и прогноз онкологического заболевания, как правило, обосновывается выявленными гендерными различиями в традиционных показателях. В этом аспекте увеальная меланома (УМ) не является исключением. Скорректированная по возрасту заболеваемость УМ в США выше среди мужчин, чем среди женщин: 5,8% против 4,4% [1, 2]. Примечательно, что на этапе первичной диагностики сравнительный ретроспективный анализ данных 723 пациентов с УМ (в том числе 325 мужчин), пролеченных в период с 1988 по 2010 г. в специализированном центре, не выявил значимых гендерных различий в возрасте и размерах опухоли, а также в отношении частоты рецидивов [3]. Единственное отличие заключалось в том, что у мужчин опухоль чаще располагалась кзади от экватора. Последующие различия появились уже в ходе наблюдения. У мужчин оказался короче временной интервал между обнаружением УМ и появлением первых метастазов; кроме того, у них развивалось больше метастазов. Так, уже через 1 год после постановки диагноза частота выявления метастазов у мужчин составила 26% против 13% у женщин; через 5 лет этот же показатель достиг 84% против 50% ($p<0,01$). Показатель 10-летней смертности от УМ у мужчин был в 2 раза выше, чем у женщин [3]. В нескольких крупномасштабных исследованиях было показано, что гендерная принадлежность играет важную роль как в заболеваемости, так и в прогнозе УМ, при этом мужчины имеют повышенный риск. Причина этого неясна, однако из полученных фактов родилась гипотеза причинно-следственной связи с половыми гормонами в тандеме с гипотезой связи с репродуктивными функциями.

Отдельные факты подтверждали, что и у мужчин, и у нерожавших женщин риск метастазирования и смерти от УМ выше, чем у рожавших [4, 5]. A. Schmidt-Pokrzywniak и соавторы высчитали, что в когорте больных УМ 5-летняя специфическая вероятность выживания имеет коэффициент для первородящих женщин и мужчин −1,0, тогда как аналогичный показатель для многократно рожавших женщин составляет −0,7 [4]. Авторы согласились с версией K. Egan и соавт. [5], согласно которой у рожавших женщин, возможно, работает иммунизирующий эффект, вторичный по отношению к воздействию фетальных антигенов плода во время беременности (гипотеза «фетального антигена»). Эта концепция была впервые предложена в качестве потенциального объяснения «феномена кроссовера», при котором рожавшие женщины парадоксальным образом демонстрируют повышенный риск развития рака молочной железы вскоре после родов, снижающийся в долгосрочной перспективе, предположительно из-за усиления иммунного надзора после воздействия фетальных антигенов плода во время беременности [6].

Еще раньше — в 1948 г. H. Beard и в 1951 г. E. Krebs — обратили внимание врачебного сообщества на поразительное сходство между трофобластом и опухолью, опубликовав свое наблюдение под названием «Унитарный или трофобластический тезис рака» [7—10]. Авторы провели некую параллель между беременностью и раковой опухолью и обнаружили общие закономерности в развитии той и другой. Согласно их гипотезе, беременность — это уникальный феномен сосуществования двух иммунологически разных организмов: матери и плода, или высшее проявление иммунной толерантности, зарождающееся на этапе бластоцисты, когда появляются первые фетальные антигены, массив которых стремительно нарастает по мере созревания эмбриона и приближения к поздним срокам гестации. По времени внезапный отказ от толерантности совпадает со срочными родами и представляет собой по сути отторжение матерью плода со всем его окружением. Регуляторами иммунной системы при беременности признаны половые гормоны и иммунные медиаторы, вырабатываемые сложным «оркестром» клеток человеческого организма: клетками трофобласта, а позднее плаценты, миоцитами матки, эндокринной и иммунной системой. По мнению H. Beard и E. Krebs, сложный каскад реакций, развивающихся во время беременности, детально воспроизводится в процессе развития злокачественной опухоли. Раковая опухоль также зарождается и развивается на фоне жесткой системной толерантности, которая модулируется гормонами и иммуномедиаторами. Многие раковые опухоли аналогично плаценте продуцируют половые гормоны, которые, собственно, и являются маркерами онкологического заболевания на ранних этапах лабораторной диагностики. В идеале, утверждали создатели гипотезы, при разработке противораковой стратегии надо стремиться по аналогии с беременностью к воспроизведению того же финала — иммунному отторжению.

Эта гипотеза стала поводом к всестороннему фундаментальному изучению влияния половых гормонов на развитие и прогрессирование УМ. Исследования велись одновременно в нескольких направлениях: анализировали клиническое течение УМ на фоне гормональной эндогенной перестройки, вызванной беременностью (1), на фоне приема гормональных пероральных контрацептивных препаратов (2); анализировали стандартные онкологические показатели 5-летней общей выживаемости и выживаемости без метастазов у беременных, больных УМ, которые сравнивали с аналогичными показателями в общей когорте больных УМ (3); оценивали роль количества перенесенных родов в анамнезе на клиническое течение и исход заболевания у женщин с УМ (4); активно вели поиск рецепторов к гормонам в ткани первичной УМ *ex vivo* и перевиваемых клеточных линиях *in vitro* — рецепторов к эстроге-

нам, андрогенам, прогестеронам, меланоцитстимулирующему гормону, гормону, высвобождающему лютеинизирующий гормон (6); проводили клинические испытания по оценке эффективности терапии УМ препаратами, блокирующими гормональные рецепторы в тканях опухоли (7).

Истоки разработок первого направления исследований берут начало в 60-х годах прошлого столетия. Появилось много сообщений об **агрессивном течении УМ у беременных**. Первый случай УМ у беременной был зарегистрирован R. Siegel и W. Ainslie в 1963 г. У пациентки на фоне беременности развились метастазы в печень, и она умерла через 8 мес после постановки диагноза и энуклеации и через 4 мес после родов [10].

J. Seddon и соавторы сообщили о пяти случаях УМ во время беременности, зарегистрированных в период с 1953 по 1973 г. в Массачусетской глазной и ушной больнице. Уменьшение количества субретинальной жидкости и изменение внешнего вида краев УМ у одной пациентки между двумя ее беременностями свидетельствовали о ремиссии или регрессе опухоли; однако во II триместре ее второй беременности УМ продемонстрировала быстрый рост. Анализ таких случаев вызвал предположение об избирательной гормональной чувствительности УМ. Известно, что во время беременности повышается уровень эстрогена. Эксперты делегировали эстрогену возможный потенциал в отношении стимуляции прогрессирования УМ. Вполне очевидно, что для верификации гипотезы требовалось подтвердить морфологически экспрессию рецепторов эстрогена в ткани УМ. Однако иммуногистохимические (ИГХ) исследования ткани семи образцов УМ не выявили рецепторов к эстрогену [11].

C. Shields и соавторы описали 16 случаев клинического течения УМ у пациенток во время беременности, в 7 из них опухоли были диагностированы и считались стабильными до беременности, но стремительно выросли во время нее. Гистологические данные подтвердили факт увеличения опухоли. Клинически об активном росте опухоли свидетельствовало присутствие субретинальной жидкости. У всех 16 пациенток в этой серии наблюдали умеренное количество субретинальной жидкости; кроме того, у 3 из них имела место геморрагия. Десять глаз с УМ энуклеировали, в 6 случаях была выполнена брахитерапия [12].

C. Lee и соавторы обратили внимание на тот факт, что время удвоения объема опухоли у беременных, по их наблюдениям, составило всего 34 дня, что в несколько раз меньше среднего времени удвоения объема УМ эпителиоидно-клеточного типа; оно обычно варьирует от 111 до 330 дней [13].

Таким образом, данные, представленные в конце прошлого столетия и основанные на единичных публикациях с описанием случаев УМ на фоне беременности, свидетельствовали в пользу утверждения о том, что беременность ускоряет прогрессирование опухоли. Следует подчеркнуть, что многие из представленных случаев были опубликованы до 1990-х годов, когда энуклеация была единственным методом лечения. Кроме того, из-за боязни локального облучения или нежелания пациенток проходить более одной процедуры во время беременности, предпочтение беременные отдавали именно энуклеации. Таким образом, утверждение о том, что беременность может вызвать быстрый рост УМ, по сути имело весьма низкий уровень доказательности [10—12, 14—20].

К настоящему времени системный анализ публикаций 1963—2020 гг. в базах PubMed (n=136), Кокрейновской (n=1) и Google Scholar (n=4) позволил выявить 10 серий наблюдений, охвативших суммарно 38 женщин и описывающих быстрый рост УМ, потребовавших энуклеации [1—11].

Анализ 5-летней относительной выживаемости, представленный в 2011 г. A. Singh и соавторами, продемонстрировал 81,6% выживших беременных с УМ [2], что было сопоставимо с показателями в когорте небеременных больных УМ. В трех других исследованиях, проведенных по типу «случай-контроль», в общей сложности были прослежены течение и исходы заболевания 61 беременной с УМ. Сравнивались показатели 5-летней общей выживаемости и 5-летней выживаемости без метастазов в когорте небеременных женщин с УМ и беременных с УМ [11, 12, 21]. Данные представлены в **таблице**.

В 1991 г. C. Shields и соавторы, используя метод таблицы дожития для определения 5-летней выживаемости беременных с УМ, пришли к выводу, что ранняя выживаемость беременных с УМ не хуже, чем у небеременных [12].

Исследования, в которых сравнивалась выживаемость беременных с УМ и небеременных пациенток детородного возраста
Studies comparing the survival rate of pregnant and non-pregnant female UM of childbearing age

Авторы, источник	Тип исследования (период)	Число пациенток	Срок наблюдения, мес, медиана	5-летняя выживаемость
C. Shields и соавт. [12]	Случай-контроль (1974—1990)	16 беременных с УМ и 212 женщин детородного возраста	42	71%
K. Egan и соавт. [5]	Случай-контроль (1975—1991)	19 беременных с УМ и 139 женщин детородного возраста, больных УМ	66	89% против 90% в контроле
S. Lemaitre и соавт. [21]	Случай-контроль (1980—2013)	36 беременных и 524 женщины детородного возраста	115	90% против 85% в контроле

K. Egan и соавторы сравнили течение УМ у 19 беременных пациенток с контрольной группой женщин того же возраста, больных УМ, и также обнаружили, что 5-летняя выживаемость без метастазов в обеих группах практически идентична (89% у женщин с доношенной беременностью и 90% — без нее). Авторы не выявили и разницы в скорости метастазирования между женщинами, забеременевшими после лечения меланомы хориоидеи, и женщинами детородного возраста с УМ [5].

S. Lemaitre и соавторы подняли из архивов своего лечебного учреждения истории болезни с 1980 по 2013 г. и сравнили течение заболевания 26 беременных с УМ с течением УМ 524 пациенток детородного возраста. Авторы не выявили различий в показателях общей выживаемости и выживаемости без метастазов в четырех группах пациенток (беременность на момент постановки диагноза, беременность за 2 года до постановки диагноза, беременность после предшествующего лечения УМ и отсутствие беременности в анамнезе у пациенток с УМ) [21].

Таким образом, на основании нескольких проведенных исследований эксперты пришли к выводу, что ***беременность не влияет на прогноз УМ и не является противопоказанием к текущей или более поздней беременности***. Проведенные исследования, анализ международных баз данных позволили выработать стратегию лечения глаз беременных с УМ.

Стратегии лечения глаз для беременных с УМ. В 2016 г. S. Lemaitre и соавторы предложили следующую стратегию ведения беременных с УМ. В случае больших опухолей (базальный диаметр >16 мм и/или толщина опухоли >10 мм) рекомендована энуклеация глаза с опухолью [21]. В других случаях предпочтительнее консервативное лечение — протонотерапия или брахитерапия. Протонотерапию проводят беременным с УМ в обычной дозе (60 Гр, разделенных на четыре фракции по 15 Гр на фракцию). Единственное отличие от других пациентов заключается в том, что беременным во время сеансов лучевой терапии необходимо носить рентгеновский свинцовый фартук с помещенным под ним дозиметром излучения [21]. Брахитерапия предпочтительна для опухолей меньшего размера (<5 мм толщиной и/или ⩽18 мм в наибольшем диаметре) с задним краем кпереди от экватора, особенно если они находятся в верхнем височном квадранте (во избежание облучения слезной железы) [21]. Е. Семенова и соавт. представили описание течения УМ у беременной, получавшей брахитерапию [22]. Рассчитанная авторами доза облучения плода была значительно ниже допустимой. Использование нового авторского свинцового щита для подбородка, изготовленного на заказ, еще больше уменьшило облучение плода. У пациентки был неосложненный курс лечения, она родила в срок здорового ребенка, был достигнут локальный контроль опухоли с сохранением зрительных функций 20/25 при последующем наблюдении через 1 год [22].

Второе перспективное направление исследований было связано с изучением роли гормонов в патогенезе УМ и поиском ответов на вопрос: является ли УМ гормоночувствительным типом рака? Объектом пристального внимания оказались репродуктивные функции и гормональная терапия во взаимосвязи с УМ. В этом аспекте представляет научный интерес работа M. Qiu и C. Shields [23]. Авторы подошли к задаче фундаментально: они наблюдали женщин с невусом хориоидеи, который потенциально является предшественником УМ. Эксперты установили, что частота возникновения невуса хориоидеи в пременопаузе у женщин, впервые родивших до 20 лет, в 4 раза превышает показатели первородящих после 35 лет, а показатели женщин, родивших своего последнего ребенка до 25 лет, пятикратно превышает показатели тех, кто родил последнего ребенка после 35 лет. Данные не зависели от интервала лет между первыми и последними родами. Наряду с этим было показано, что вероятность возникновения невуса хориоидеи в постменопаузе у женщин с избыточной массой тела и ожирением в 2 раза превышала показатели женщин с нормальным индексом массы тела [23]. Таким образом, эксперты продемонстрировали явную связь между активацией меланоцитов хориоидеи и репродуктивными функциями.

Первым исследованием в литературе, рассматривающим репродуктивные функции в качестве своего рода фактора риска развития и прогрессирования УМ, было исследование P. Hartge и соавторов, выполненное в 1989 г. по типу «случай-контроль». Сравнивали относительный риск (ОР) развития УМ среди женщин, когда-либо перенесших беременность (ОР=1,4), женщин, принимавших заместительные эстрогены (ОР=2,0), женщин, перенесших овариотомию (ОР=0,6), и женщин, использовавших оральные контрацептивы (ОР=0,94) [24]. Как видно из представленных данных, корреляционная связь имела место. Единичные работы опровергали факт связи между количеством деторождений и заболеваемостью УМ [25], но подавляющее количество публикаций подтверждало наличие такой связи. Так, M. Zinkhan и соавт. (2013) показали, что по сравнению с бездетными женщинами рожавшие пациентки с УМ имеют повышенное (1,59) отношение шансов развития УМ [26].

Исследования A. Schmidt-Pokrzywniak и соавторов и K. Egan и соавторов продемонстрировали более высокий риск метастазирования и смерти от УМ у нерожавших женщин по сравнению с показателями для рожавших [4, 5]. Три других исследования подтвердили, что наличие в анамнезе родов является своего рода защитным фактором, повышающим показатели 5-летней выживаемости при УМ [4, 5, 26]. Как показали эти исследования, защитный

эффект усиливается с увеличением количества деторождений (после статистической поправки на возраст, статус менопаузы, цвет глаз и чувствительность кожи к солнцу) [25, 26]. Обнаружено, что рождение 1—2 детей соответствует ОР=0,47; наличие 3—4 родов в анамнезе — ОР=0,38; более 5 родов — ОР=0,33 [26]. Заметим, авторы также показали, что правило паритета полов на выживаемость у молодых пациентов с УМ не работает [27].

Рядом исследователей было опровергнуто влияние экзогенных гормонов в виде оральных контрацептивов или заместительной гормональной терапии на частоту возникновения и клиническое течение УМ [26, 27]. Большинство экспертов сошлись во мнении, что ***экзогенные гормоны, такие как оральные контрацептивы или заместительная гормональная терапия, не влияют на течение заболевания УМ*** [23—26]. Вместе с тем случаи агрессивного течения УМ во время беременности не позволяют прийти к окончательному мнению о том, что УМ не является гормоночувствительным типом опухоли. Требовались фундаментальные исследования на морфологическом уровне, подтверждающие наличие или отсутствие рецепторов к ключевым гормонам в собственно ткани УМ.

Эстроген. Известно, что во время беременности повышается уровень эстрогена. Вполне логично предположить, что описанные выше случаи агрессивного течения УМ у беременных обусловливались влиянием рецептор-лигандного эффекта эстрогена в ткани опухоли.

Установлено, что рецепторы к эстрогену (ERR) α, β и γ являются членами суперсемейства ядерных рецепторов и выполняют разные функции. Тандем ER и ERRα регулирует ряд генов [28], модулируя активность ER в разных тканях, включая молочную железу, матку и кости [29]. В целом ER играют важную роль во время беременности, включая имплантацию эмбриона и развитие плода и плаценты. Но они также участвуют в прогрессировании некоторых типов рака, например рака молочной железы [30]. Поэтому вполне закономерен поиск ER в УМ. Однако цитохимическими методами и старыми методами в парафиновых срезах УМ ER не удалось обнаружить [15, 31—36]. Так, С.В. Саакян и соавторы изучали экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона методом иммуноцитохимии у 22 больных (8 мужчин и 14 женщин) с УМ, среди которых 1 была беременна (18 нед). Авторы не выявили рецепторов к гормонам в ткани УМ [35]. Одной из причин отрицательного результата исследования могла быть низкая специфичность и чувствительность выбранного реактива.

Более современные ИГХ-методы с использованием рекомендаций, разработанных Американским обществом клинической онкологии совместно с Колледжем американских патологов, верифицировали экспрессию ER в ткани УМ [36]

L. Schoenfield и соавторы оценили экспрессию ER в УМ двумя способами — ИГХ и с помощью генетических методов (The Cancer Genome Atlas Project). Экспрессия эстрогена (ER(+)) выявлена в общей сложности в 71% (n=86) УМ эпителиоидного и смешанно-клеточного строения с плохим прогнозом [37, 38]. Опухоли, гиперэкспрессирующие ER, имели также генетически плохие прогностические признаки (потеря *BAP1* и моносомия хромосомы 3). Однако, несмотря на связь экспрессии эстрогена УМ с плохими прогностическими генетическими характеристиками, когорта из 52 пациентов не продемонстрировала значимой связи между наличием ER и клиническим исходом заболевания, возможно, из-за небольшого размера выборки [37].

A. Robertson и соавт. [39] проанализировали образцы 80 первичных УМ и идентифицировали четыре молекулярно различающихся подтипа: два из них были связаны с плохим прогнозом (моносомия 3) и два — с лучшим прогнозом (дисомия 3). В свою очередь УМ с моносомией 3 была разделена на два кластера. Оба кластера показали гиперэкспрессию генов *ESR1* и *ESR2*, кодирующих две разные формы ER. Экспрессия этих генов наблюдалась в группах с моносомией 3, ассоциированной с худшим прогнозом [39].

K. Huffman и соавт. [40] позиционировали ERRα как фактор регуляции ядерной рецепции в клеточных линиях УМ, вносящий определенный вклад в регуляцию метаболизма клеток УМ, что может быть использовано в разработке фармакологических стратегий. Авторы пришли к заключению, что с учетом роли ERRα в качестве терапевтической мишени при других формах рака, например при раке молочной железы, и растущей доступности терапевтических средств, нацеленных на ERRα, его потенциал в лечении УМ нуждается в дополнительной разработке [40].

Лютеинизирующий гормон рилизинг-гормона (LHRH), также известный как гонадотропин-рилизинг-фактор (син. гонадолиберин), — один из представителей класса рилизинг-гормонов гипоталамуса, стимулирующий секрецию передней долей гипофиза гонадотропных гормонов — лютеинизирующего гормона и фолликулостимулирующего гормона. Гипофизарный LHRH понижается во время беременности. Однако из-за отрицательной обратной связи с повышенными уровнями половых гормонов плацента на определенных этапах беременности вырабатывает LHRH для стимуляции секреции хорионического гонадотропина синцитиотрофобластами и развития плаценты [39—41]. LHRH был предметом четырех фундаментальных исследований при УМ [39—42]. Гиперэкспрессия рецепторов к LHRH была обнаружена в ткани первичной УМ [40—42]. A. Treszl и соавторы обнаружили экспрессию мРНК рецептора LHRH I типа (LHRH-I) в 46% (n=39) образцов ткани УМ, мРНК лиганда

LHRH-I в 69,2% (27 из 39) образцов. Семь из 10 исследованных образцов показали высокоаффинные рецепторы LHRH-I. Большая доля УМ экспрессирует мРНК и белок рецепторов LHRH-I [43]. Поскольку аналоги LHRH на основе рецепторов LHRH уже проходят клинические испытания или используются для терапии различных видов рака, их также предложено рассматривать как потенциальный вид лечения УМ [42—44].

Андрогены. Уровень андрогенов в крови изучали по нескольким причинам. Во-первых, эксперты искали ответ на вопрос, могут ли андрогены лежать в основе повышенной заболеваемости и худшего прогноза для мужчин, больных УМ, по сравнению с женщинами. Во-вторых, в нескольких публикациях сообщалось о повышении уровней определенных андрогенов на протяжении нормальной беременности. Известно, что повышенное содержание андрогенов ответственно за регуляцию ключевых процессов во время беременности и родов, таких как созревание шейки матки и расслабление миометрия [45]. В рамках проекта «Атлас генома рака» (The Cancer Genome Atlas, TCGA) была оценена экспрессия рецепторов андрогенов (AR) в УМ. Было установлено, что по сравнению с другими опухолями в УМ имела место низкая экспрессия мРНК и белка AR без существенной гендерной разницы в экспрессии [24]. Таким образом, не выявлено значительной связи экспрессии AR с выживаемостью при УМ [45]. Однако следует отметить, что в упомянутой публикации беременные с УМ были заметно моложе на момент обращения по сравнению с группой сопоставления (средний возраст 29,5 года против 62 лет соответственно), что могло внести определенные коррективы в уровень экспрессии [45].

Меланоцит-стимулирующий гормон (МСГ) — один из многочисленных гормонов, динамично изменяющихся на фоне беременности. Его уровень повышается, что сопровождается физиологической гиперпигментацией кожи (меланодермия). M. Zinkhan и соавт. [26] предположили наличие связи между повышенной концентрацией α-МСГ и ростом УМ. α-МСГ связывается с рецептором меланокортина 1 (MC1R), гиперэкспрессирующимся, по некоторым данным, в первичной УМ и метастазах УМ [46—49]. Есть факты, подтверждающие эту версию, а есть данные, опровергающие ее. Среди последних — отсутствие различий в распределении вариантов гена *MC1R* у пациентов с УМ и здоровых лиц [46]. Заметим, в отличие от больных кожной меланомой, пациенты с УМ не имеют специфических вариантов гена *MC1R*. T. Goodall и соавторы продемонстрировали *in vitro*, как α-МСГ утрачивает контроль регуляции в клетках УМ, что проявляется снижением ответа на МСГ по сравнению с нормальными меланоцитами хориоидеи [48]. С другой стороны, показано, что в концентрациях, обнаруженных в водянистой влаге, α-МСГ снижает инвазию клеток на 45—50% и защищает клетки УМ от проинвазивного действия фактора некроза опухоли α [49]. Авторы пришли к выводу, что α-МСГ снижает риск метастазирования УМ, действуя как противовоспалительный фактор [21, 47].

Заключение

В исследованиях, проведенных по типу «случай-контроль», не выявлено различий показателей 5-летней общей выживаемости и 5-летней выживаемости без метастазов в когортах небеременных женщин с УМ и женщин с УМ. Представленные факты расценены как соответствующие 3-му уровню достоверности доказательств. На основании этого эксперты пришли к выводу, что УМ не является противопоказанием к текущей или более поздней беременности. Этот вывод представляется очень важным для практической офтальмоонкологии, поскольку молодые женщины детородного возраста, заболевшие УМ, часто задают лечащему врачу вопрос: могут ли они беременеть? Сегодня, опираясь на международный опыт, мы можем ответить утвердительно. Выработана и внедрена стратегия лечения беременных, больных УМ.

На протяжении многих лет обсуждался вопрос о том, является ли прием гормональных препаратов фактором риска развития УМ. Большинство экспертов сходятся во мнении, что экзогенные гормоны, такие как оральные контрацептивы или препараты для заместительной гормональной терапии, не влияют на частоту развития УМ.

И, наконец, ассоциативная связь гормонов с УМ изучалась в аспекте поиска в опухолевой ткани потенциальных мишеней для интервенционной терапии. В публикациях представлены доказательства ИГХ-экспрессии рецепторов некоторых гормонов в первичной УМ, особенно ER, ERRα, рецептора лютеинизирующего гормона и рецептора LHRH. Экспрессия генов *ESR1* и *ESR2* была повышена в ткани УМ с плохими прогностическими характеристиками. Экспрессия AR мРНК была низкой в целом в УМ, но выше в УМ с эпителиоидным типом клеточного строения.

Недавняя демонстрация ИГХ-экспрессии ER более чем в $^1/_2$ случаев УМ дает основания для оценки ER как потенциальной терапевтической мишени. Лучшее понимание функций половых гормонов/рецепторов в опухолевых клетках УМ раскрывает будущие цели для этого типа рака, трудно поддающегося лечению.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Miller M, Schoenfield L, Abdel-Rahman M, Cebulla CM. Is Uveal Melanoma a Hormonally Sensitive Cancer? A Review of the Impact of Sex Hormones and Pregnancy on Uveal Melanoma. *Ocul Oncol Pathol.* 2021;7(4): 239-250. https://doi.org/10.1159/000514650
2. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011;118(9):1881-1885. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040
3. Zloto O, Pe'er J, Frenkel S. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(1):652-656. https://doi.org/10.1167/iovs.12-10365
4. Schmidt-Pokrzywniak A, Kalbitz S, Kuss O, Jöckel KH, Bornfeld N, Stang A. Assessment of the effect of iris colour and having children on 5-year risk of death after diagnosis of uveal melanoma: a follow-up study. *BMC Ophthalmol.* 2014;14(1):42. https://doi.org/10.1186/1471-2415-14-42
5. Egan KM, Quinn JL, Gragoudas ES. Childbearing history associated with improved survival in choroidal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(7):939-942. https://doi.org/10.1001/archopht.117.7.939
6. Janerich DT. The fetal antigen hypothesis for breast cancer, revisited. *Med Hypotheses.* 1994;43(2):105-110. https://doi.org/10.1016/0306-9877(94)90059-0
7. Beard HH. Correlation of the unitarian or trophoblastic thesis with the biological test of malignancy. *Fed Proc.* 1948;7(1 Pt 1):145.
8. Krebs ET, Jr. Carcinogenesis; in the light of the trophoblastic or unitarian thesis of cancer. *Int Rec Med Gen Pract Clin.* 1951;164(3):141-169; contd.
9. Enninga EA, Holtan SG, Creedon DJ, Dronca RS, Nevala WK, Ognjanovic S, Markovic SN. Immunomodulatory effects of sex hormones: requirements for pregnancy and relevance in melanoma. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89(4):520-535. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.006
10. Siegel R, Ainslie WH. Malignant ocular melanoma during pregnancy. *JAMA.* 1963;185:542-543. https://doi.org/10.1001/jama.1963.03060060140028
11. Seddon JM, MacLaughlin DT, Albert DM, Gragoudas ES, Ference M 3rd. Uveal melanomas presenting during pregnancy and the investigation of oestrogen receptors in melanomas. *Br J Ophthalmol.* 1982;66(11):695-704. https://doi.org/10.1136/bjo.66.11.695
12. Shields CL, Shields JA, Eagle RC Jr, De Potter P, Menduke H. Uveal melanoma and pregnancy. A report of 16 cases. *Ophthalmology.* 1991;98(11): 1667-1673. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(91)32060-8
13. Lee CS, Yang WI, Shin KJ, Lee SC. Rapid growth of choroidal melanoma during pregnancy. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(3):290-291. https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01803.x
14. Frenkel M, Klein HZ. Malignant melanoma of the choroid in pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 1966;62(5):910-913.
15. Marsh RD, Chu NM. Placental metastasis from primary ocular melanoma: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1654-1655. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70626-9
16. Romanowska-Dixon B. Melanoma of choroid during pregnancy: case report. *Klin Oczna.* 2002;104(5-6):395-397.
17. Charif Chefchaouni M, Hajji Z, Berbich O, Bernoussi A, Benchrifa F, Sefiani S, et al. Melanoma of the iris and pregnancy. *J Fr Ophtalmol.* 2003; 26(3):277-280. https://doi.org/10.1016/j.sagf.2014.10.001
18. Skarmoutsos F, Durnian JM, Damato BE. Delayed treatment of choroidal melanoma due to pregnancy. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(6):876-878. https://doi.org/10.1177/112067210601600618
19. Grgić Z, Oros A, Rašić D, Popović L, Popović M. Ocular malignant melanoma in pregnancy: is a happy ending possible? *Arch Oncol.* 2009;17:83-85. https://doi.org/10.2298/AOO0904083G
20. Kheir WJ, Materin MA. Choroidal melanoma during pregnancy: a case report and review of the literature. *Retin Cases Brief Rep.* 2021;15(5):556-563. https://doi.org/10.1097/ICB.0000000000000851
21. Lemaitre S, Levy-Gabriel C, Desjardins L, Plancher C, Asselain B, Vincent-Salomon A, et al. Choroidal melanoma and pregnancy. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(7):652-660. https://doi.org/10.1111/aos.12984
22. Semenova E, Finger PT, Kalach N, Choi W. Palladium-103 brachytherapy for choroidal melanoma in a pregnant woman. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2018;49(5):364-368. https://doi.org/10.3928/23258160-20180501-11
23. Qiu M, Shields CL. Relationship between female reproductive factors and choroidal nevus in US women: analysis of data from the 2005—2008 National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA Ophthalmol.* 2015; 133(11):1287-1294. https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2015.3178
24. Hartge P, Tucker MA, Shields JA, Augsburger J, Hoover RN, Fraumeni JF Jr. Case-control study of female hormones and eye melanoma. *Cancer Res.* 1989;49(16):4622-4625.
25. Behrens T, Kaerlev L, Cree I, Lutz JM, Afonso N, Eriksson M, et al. Hormonal exposures and the risk of uveal melanoma. *Cancer Causes Control.* 2010;21(10):1625-1634. https://doi.org/10.1007/s10552-010-9591-9
26. Zinkhan M, Stang A, Jöckel KH, Marr A, Bornfeld N, Schmidt-Pokrzywniak A. Having children, social characteristics, smoking and the risk of uveal melanoma: a case-control study. *Ophthalm Epidemiol.* 2013;20(6):360-368. https://doi.org/10.3109/09286586.2013.844842
27. Holly EA, Aston DA, Ahn DK, Kristiansen JJ, Char DH. Uveal melanoma, hormonal and reproductive factors in women. *Cancer Res.* 1991;51(5):1370-1372.
28. Egan KM, Walsh SM, Seddon JM, Gragoudas ES. An evaluation of the influence of reproductive factors on the risk of metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology.* 1993;100(8):1160-1166; discussion 1166. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(93)31512-5
29. Stein RA, McDonnell DP. Estrogen-related receptor alpha as a therapeutic target in cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006;13(suppl 1):25-32.20. https://doi.org/10.1677/erc.1.01292
30. Ghanbari F, Hebert-Losier A, Barry J, Poirier D, Giguere V, Mader S, et al. Isolation and functional characterization of a novel endogenous inverse agonist of estrogen related receptors (ERRs) from human pregnancy urine. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;191:105352. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2019.04.001
31. Bombail V, Gibson DA, Collins F, MacPherson S, Critchley HO, Saunders PT. A role for the orphan nuclear receptor estrogen-related receptor alpha in endometrial stromal cell decidualization and expression of genes implicated in energy metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(10):224-228. https://doi.org/10.1210/jc.2010-0154
32. Marsh RD, Chu NM. Placental metastasis from primary ocular melanoma: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174(5):1654-1655. https://doi.org/10.1016/s0002-9378(96)70626-9
33. Foss AJ, Alexander RA, Guille MJ, Hungerford JL, McCartney AC, Lightman S. Estrogen and progesterone receptor analysis in ocular melanomas. *Ophthalmology.* 1995;102(3):431-435. https://doi.org/10.1016/s0161-6420(95)31004-4.
34. Makitie T, Tarkkanen A, Kivela T. Comparative immunohistochemical oestrogen receptor analysis in primary and metastatic uveal melanoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1998;236:415-419. https://doi.org/10.1007/s004170050099
35. Саакян С.В., Жильцова М.Г., Вальский В.В. Оценка экспрессии рецепторов эстрогена и прогестерона в опухолевых клетках увеальной меланомы. *Российский офтальмологический журнал.* 2018;11(1):17-23. Sahakyan SV, Zhiltsova MG, Valsky VV. Evaluation of expression of estrogen and progesterone receptors in tumor cells of uveal melanoma. *Rossijskij ofial'mologicheskij zhurnal.* 2018;11(1):17-23. (In Russ). https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-1-17-23
36. Grostern RJ, Slusker Shternfeld I, Bacus SS, Gilchrist K, Zimbric ML, Albert DM. Absence of type I estrogen receptors in choroidal melanoma: analysis of Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS) eyes. *Am J Ophthalmol.* 2001;131(6):788-791. https://doi.org/10.1016/s0002-9394(00)00959-4
37. Schoenfield L, Plesec T, Downs-Kelly E, Aronow MB, Carver P, Tubbs R, et al. Gender differences and estrogen and progesterone receptor expression in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:ARVO E-Abstract 4224. https://doi.org/10.1167/iovs.12-10365
38. Schoenfield LJS, Kline D, Aronow ME, Singh AD, Craven C, Abdel-Rahman M, et al. Estrogen receptor is expressed in uveal melanoma: a potential target for therapy. *Ocular Oncol Pathol.* 2021;7:303-310. https://doi.org/10.1159/000512174

39. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative analysis identifies four molecular and clinical subsets in uveal melanoma. *Cancer Cell*. 2017;32(2):204-e215. https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.07.003

40. Huffman KE, Carstens R, Martinez ED. A subset of nuclear receptors are uniquely expressed in uveal melanoma cells. *Front Endocrinol*. 2015;6:93. https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00093

41. Chou CS, Beristain AG, MacCalman CD, Leung PC. Cellular localization of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) I and GnRH II in first-trimester human placenta and decidua. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(3):1459-1466. https://doi.org/10.1210/jc.2003-031636

42. Gohar J, Mazor M, Leiberman JR. GnRH in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 1996;259(1):1-6. https://doi.org/10.1007/BF02505301

43. Treszl A, Steiber Z, Schally AV, Block NL, Dezso B, Olah G, et al. Substantial expression of luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) receptor type I in human uveal melanoma. *Oncotarget*. 2013;4(10):1721-1728. https://doi.org/10.18632/oncotarget.1379

44. Fodor K, Dobos N, Schally A, Steiber Z, Olah G, Sipos E, et al. The targeted LHRH analog AEZS-108 alters expression of genes related to angiogenesis and development of metastasis in uveal melanoma. *Oncotarget*. 2020; 11(2):175-187. https://doi.org/10.18632/oncotarget.27431

45. Hu C, Fang D, Xu H, Wang Q, Xia H. The androgen receptor expression and association with patient's survival in different cancers. *Genomics*. 2020; 112(2):1926-1940. https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2019.11.005

46. López MN, Pereda C, Ramirez M, Mendoza-Naranjo A, Serrano A, Ferreira A, et al. Melanocortin 1 receptor is expressed by uveal malignant melanoma and can be considered a new target for diagnosis and immunotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48:1219-1227. https://doi.org/10.1167/iovs.06-0090

47. Metzelaar-Blok JA, ter Huurne JA, Hurks HM, Keunen JE, Jager MJ, Gruis NA. Characterization of melanocortin-1 receptor gene variants in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(9):1951-1954.

48. Goodall T, Buffey JA, Rennie IG, Benson M, Parsons MA, Faulkner MK, et al. Effect of melanocyte stimulating hormone on human cultured choroidal melanocytes, uveal melanoma cells, and retinal epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(3):826-837.

49. Cantón I, Eves PC, Szabo M, Vidal-Vanaclocha F, Sisley K, Rennie IG, et al. Tumor necrosis factor α increases and α-melanocyte-stimulating hormone reduces uveal melanoma invasion through fibronectin. *J Invest Dermatol*. 2003;121:557-563. https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2003.12417.x

Поступила 21.10.2021
Received 21.10.2021
Принята к печати 29.11.2021
Accepted 29.11.2021

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 118-123
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031118

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 118-123
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031118

Изменение состояния прероговичной слезной пленки и глазной поверхности после кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе

© И.А. БУБНОВА, К.Г. САРКИСОВА

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

РЕЗЮМЕ

В настоящем обзоре представлены имеющиеся в современной литературе сведения о клинических симптомах и функциональных признаках синдрома сухого глаза (ССГ) при кератоконусе (КК). Перечислены клинические особенности ССГ при КК и морфологические особенности данного вида кератэктазии, приводящие к клиническим проявлениям сухого глаза. Освещены факторы риска, последствия лечебных мероприятий, сопутствующие офтальмологические и общесоматические заболевания, способствующие развитию ССГ при КК.

Ключевые слова: *кератоконус, синдром сухого глаза, прероговичная слезная пленка, тест Ширмера, проба Норна, время разрыва слезной пленки, слезопродукция, кросслинкинг роговичного коллагена, жесткие контактные линзы, имплантация интрастромальных роговичных сегментов и колец.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Бубнова И.А. — https://orcid.org/0000-0003-1721-9378
Саркисова К.Г. — https://orcid.org/0000-0002-4406-3068
Автор, ответственный за переписку: Саркисова К.Г. — e-mail: kristina-sarkisova93@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Бубнова И.А., Саркисова К.Г. Изменение состояния прероговичной слезной пленки и глазной поверхности после кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):118–123. https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031118

Changes in precorneal tear film and ocular surface in keratoconic patients after corneal collagen cross-linking

© I.A. BUBNOVA, K.G. SARKISOVA

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

The article reviews the current available data on the signs and symptoms of dry eye syndrome (DES) in patients with keratoconus (KC), describes the clinical features of DES in KC patients and the morphological features of this type of keratectasia that lead to manifestations of the «dry eye», and highlights the risk factors, consequences of therapeutic measures, concomitant ophthalmological and general somatic diseases that contribute to the development of DES in KC.

Keywords: *keratoconus, dry eye syndrome, precorneal tear film, Schirmer test, Norn test, tear film break-up time, tear secretion, corneal collagen cross-linking, rigid contact lenses, implantation of intrastromal corneal segments and rings.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Bubnova I.A. — https://orcid.org/0000-0003-1721-9378
Sarkisova K.G. — https://orcid.org/0000-0002-4406-3068
Corresponding author: Sarkisova K.G. — e-mail: kristina-sarkisova93@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Bubnova IA, Sarkisova KG. Changes in precorneal tear film and ocular surface in keratoconic patients after corneal collagen cross-linking. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):118–123. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031118

Кератоконус (КК) — эктатическое заболевание роговицы дегенеративно-дистрофического характера, этиопатогенетически связанное с нарушением биомеханических свойств коллагеновых волокон. В результате нарушения каркасных свойств роговицы развиваются прогрессирующее истончение и выпячивание (конусовидная деформация) ее центральной части с появлением иррегулярного астигматизма и выраженным снижением зрительных функций [1–5].

По наблюдениям ряда авторов, КК зачастую сопровождается симптомами синдрома сухого глаза (ССГ), при этом частота ССГ при кератэктазии выше, чем в популяции здоровых лиц. M. Constantin и соавторы более чем в 80% случаев выявляли у пациентов с КК снижение показателей теста Ширмера, времени разрыва слезной пленки, а также увеличение баллов по результатам опросника «Индекс заболеваний глазной поверхности» (Ocular Surface Disease Index, OSDI). Помимо этого, по мере прогрессирования заболевания отмечалось увеличение выраженности симптомов ССГ [1—18].

Кроме того, тяжесть течения ССГ при КК может быть усилена ятрогенно. Ношение назначаемых с целью коррекции иррегулярного астигматизма жестких контактных линз сопряжено с ростом жалоб пациентов. Проводимые лечебные вмешательства, такие как кросслинкинг роговичного коллагена (КРК) и имплантация интрастромальных роговичных сегментов или колец, также приводят к усугублению проявлений ССГ при КК [1—17].

При этом в рамках международного исследования «Кератоконус и эктатические заболевания: глобальный консенсус», в котором приняли участие 36 экспертов мирового уровня, являющихся специалистами в области диагностики и лечения заболеваний роговицы, было определено, что не существует прямой связи между ССГ и эктатическими заболеваниями роговицы [19]. Тем не менее все согласились с тем, что пациентам с КК следует назначать лубриканты, слезозаместительную и репаративную терапию без консервантов для уменьшения раздражения глазной поверхности и предотвращения микротравм эпителия.

Подобные противоречивые заключения возникают вследствие малоизученности этиопатогенетических аспектов ССГ как при первичных, так и при вторичных кератэктазиях, что обусловливает сложности выбора оптимального алгоритма лечебных мероприятий.

Вместе с тем Обществом специалистов по изучению слезной пленки и глазной поверхности (The Tear Film & Ocular Surface Society, TFOS) в 2017 г. было принято новое определение ССГ. Международная рабочая группа по синдрому сухого глаза (The 2017 International Dry Eye WorkShop, DEWS II) опубликовала рекомендации, согласно которым под термином «синдром сухого глаза» следует понимать «мультифакториальное заболевание глазной поверхности, характеризующееся потерей гомеостаза слезной пленки и сопровождающееся характерными глазными симптомами, причинами которых служат нестабильность слезной пленки и гиперосмолярность, воспаление и повреждение глазной поверхности, а также нейросенсорные нарушения». Из определения следует, что нарушение гомеостаза прероговичной слезной пленки является одним из основных признаков и базовых звеньев в «порочном круге» этиопатогенеза ССГ [20, 21].

Гомеостаз прероговичной слезной пленки зависит от множества факторов, таких как уровень базальной и рефлекторной слезопродукции, состояние эпителия и муцинового гликокаликса роговицы и конъюнктивы, конгруэнтность структур глазной поверхности, факторы окружающей среды, состав и свойства муцинового, водного и липидного компонентов слезной пленки. Существует ряд диагностических тестов, позволяющих оценивать состояние прероговичной слезной пленки и верифицировать форму ССГ — преимущественно эвапоративную или преимущественно вододефицитную, что определяет в дальнейшем тактику ведения и лечения пациентов [22, 23].

Этиопатогенез синдрома сухого глаза при кератоконусе

Особенности клинической картины ССГ при КК обусловлены рядом факторов, таких как нарушение сферической формы роговицы, морфологические изменения роговичного эпителия и структурные аномалии нервных сплетений роговицы, а также зрительное переутомление (астенопия) и сопутствующая общесоматическая патология, относящаяся в том числе к факторам риска развития КК. Выраженность структурных и морфологических изменений роговицы увеличивается по мере прогрессирования кератэктазии [1—5, 20—22].

Конусовидная деформация роговицы при КК приводит к нарушению конгруэнтности структур глазной поверхности, что препятствует физиологичному распределению слезной пленки по поверхности роговицы во время мигательных движений век. Нарушение сферичности роговицы приводит к перераспределению сил поверхностного натяжения в слезной пленке, что сопровождается снижением ее стабильности. Уменьшение времени разрыва прероговичной слезной пленки является одним из патогномоничных признаков нарушения гомеостаза глазной поверхности при ССГ [21, 22].

Морфологические и ультраструктурные изменения эпителия роговицы при КК весьма разнообразны, они локализуются преимущественно в области вершины кератэктазии. При помощи конфокальной микроскопии *in vivo* были выявлены иррегулярность толщины эпителия, спиралевидная организация клеток вокруг вершины конуса, уменьшение плотности эпителиоцитов, полиморфизм и дегенерация клеток, ослабление межклеточных контактов с разрывами слоев и десквамацией эпителиоцитов, отложение депозитов, инвагинации эпителия в разрывы боуменовой мембраны. Морфологические изменения роговичного эпителия препятствуют

здоровой адгезии прероговичной слезной пленки, что в конечном итоге приводит к типичному симптомокомплексу ССГ [20, 21, 24].

Возможна визуализация нервных волокон роговицы при КК с помощью конфокальной микроскопии. Для этого вида кератэктазии характерны структурные изменения, утолщение, изогнутость и четкообразность нервных волокон, их проминенция, снижение плотности нервных стволов и их ветвей, аномальное ветвление. Нарушение архитектоники нервных волокон проявляется в виде их циркулярной ориентации у основания эктазии [24]. Расстройство иннервации роговицы приводит к изменению чувствительности роговицы, что ведет к нарушению прероговичной слезной пленки [10]. Однако нарушение чувствительности роговицы может быть связано не столько с иннервацией роговицы, сколько с состоянием прероговичной слезной пленки. Таким образом, интерпретация результатов эстезиометрии требует понимания и корректировки [25, 26].

При импрессионном цитологическом исследовании при КК выявляют проявления эпителиопатии со стороны не только роговицы, но и конъюнктивы. Типичными для КК стали такие морфологические аномалии, как дезорганизация клеточных слоев, повышенная десквамация эпителиоцитов, уменьшение рядности и количества клеток, снижение плотности межклеточных контактов, локальные дистрофические изменения эпителиоцитов, клеточный плеоморфизм с признаками кератинизации, ядерный полиморфизм, снижение количества бокаловидных клеток, участки заместительной гиперплазии бокаловидных клеток, умеренная лейкоцитарная инфильтрация, наличие погибших полиморфноядерных лейкоцитов, уменьшение количества муцинов, присутствие слизистых нитей и клеточного детрита [6, 8, 9].

Изменение свойств и состава слезной жидкости, наличие иммунных маркеров и медиаторов воспаления в слезе при КК подтверждают нарушения биохимических и метаболических реакций, окислительных процессов и реакций энергообразования, процессов ката- и анаболизма со стороны тканей глазной поверхности. Идентичные отклонения обнаруживают и при ССГ; при этом они являются типичными патофизиологическими проявлениями сухого глаза [9, 14, 16, 21, 22, 27].

Наличие иррегулярного астигматизма, зачастую не подлежащего должной оптической коррекции, также способствует появлению астенопических жалоб и развитию симптомокомплекса ССГ [21, 28—30].

Ассоциация КК с рядом аутоиммунных, атопических и эндокринных нарушений, способных самостоятельно приводить к развитию ССГ, подтверждает гипотезу о возможном смешанном многофакторном генезе ССГ при КК и объясняет разнообразие клинических проявлений и частое отсутствие корреляции степени тяжести симптомов ССГ со стадией кератэктазии, по данным ряда авторов [6, 7, 10, 21, 27].

Клинические проявления синдрома сухого глаза при кератоконусе

При КК пациенты, как правило, предъявляют жалобы, характерные для ССГ: на глазной дискомфорт, зрительные сложности, симптомы воспаления и психологические проявления. По данным опросника OSDI, индекс повреждения глазной поверхности при КК превышает норму в несколько раз [7, 9—11, 23, 28—30].

При биомикроскопии у пациентов с КК визуализируют явления эпителиопатии в виде шероховатости и точечных дефектов, а также характерные для «сухого кератоконъюнктивита» особенности конъюнктивы. При помощи флюоресцеинового теста и окраски бенгальским розовым определяют изменение не только эпителия роговицы, но и конъюнктивы, что характерно для ССГ [6, 8, 9, 14].

Функциональные тесты при КК в большинстве случаев говорят о снижении уровня секреции слезной жидкости и стабильности прероговичной слезной пленки. Время разрыва слезной пленки, в том числе определяемое посредством пробы Норна, при КК существенно снижено по сравнению с нормой. Снижение стабильности прероговичной слезной пленки при КК может быть связано с патологическими морфологическими изменениями эпителиоцитов роговицы — с альтерацией трансмембранных муцинов эпителиальных клеток, отвечающих за гидрофильность роговицы. Эпителиопатия роговицы с нарушением ультраструктуры и свойств трансмембранных муцинов приводит к снижению сил межмолекулярного взаимодействия и уменьшению смачивания роговицы со снижением адгезии слезной пленки к роговице [6—8, 11, 14]. Результаты пробы Ширмера при КК свидетельствуют о снижении суммарной слезопродукции [6, 8—10, 14]. В то же время, по данным других авторов, нарушение стабильности слезной пленки происходит на фоне нормального объема продукции слезной жидкости по результатам лакримальной ОКТ-менискометрии или теста Ширмера [7, 11]. Подобное несоответствие в полученных результатах исследований может быть связано с наличием сопутствующих общесоматических заболеваний, снижающих секрецию слезной жидкости [6, 27].

Клинически при КК выявляют нарушение чувствительности роговицы. По данным эстезиометрии, при этом виде кератэктазии имеет место повышение порога восприятия к механическим, химическим и температурным раздражителям [8, 10].

По мнению большинства авторов, тяжесть проявлений ССГ коррелирует со степенью тяжести КК [8]. Некоторые авторы не выявили значимой связи между

симптомами ССГ и стадией КК [6, 10]. В клинической практике необходимо принимать во внимание тот факт, что сходные с ССГ симптомы при КК могут быть проявлением других офтальмологических заболеваний и системных нарушений [6, 27].

Синдром сухого глаза после кросслинкинга роговичного коллагена при кератоконусе

Ультрафиолетовый КРК с рибофлавином — минимально инвазивное хирургическое вмешательство, имеющее своей целью повышение биомеханических свойств стромы роговицы за счет молекулярной стабилизации (перекрестной полимеризации) фибрилл коллагена для замедления или полной остановки прогрессирования кератэктазии. Стандартный (Дрезденский) протокол проведения КРК предполагает первым этапом деэпителизацию центральной зоны роговицы диаметром 8—10 мм, вторым — пропитывание роговицы фотосенсибилизатором (0,1% раствором рибофлавина с 20% раствором декстрана) на протяжении 30 мин до длинноволнового УФ-облучения (УФ-волны типа А) и каждые 5 мин во время самого такого облучения роговицы и третьим этапом — облучение роговицы ультрафиолетом типа А с длиной волны 370 нм, интенсивностью излучения 3,0 мВт/см^2 и общей дозой облучения 5,4 Дж/см^2 [1—5, 31—33].

В результате проведенного КРК в послеоперационном периоде можно наблюдать явления транзиторного ССГ, связанного как с интраоперационной травмой тканей роговицы, так и с назначением инстилляций лекарственных препаратов в послеоперационном периоде, в том числе глюкокортикоидов, снижающих репаративные способности эпителия роговицы и способствующих появлению эпителиопатии с уменьшением времени разрыва слезной пленки и увеличением слезопродукции. В послеоперационном периоде после проведения КРК симптомы и проявления ССГ усугубляются в связи с механическим и физико-химическим (ультрафиолет-индуцированным) повреждением тканей и иннервацией роговицы [12, 24].

Морфологически реэпителизация роговицы после КРК наступает в течение 2—5 дней после операции, а отечность передних слоев роговицы сохраняется несколько месяцев после КРК. Явления выраженной эпителиопатии уменьшаются спустя 1 мес после проведения процедуры КРК, а к 3-му месяцу после КРК толщина роговичного эпителия почти достигает нормы, происходит сглаживание неровностей поверхности роговицы. В результате проведения КРК наблюдают потерю нервных волокон роговицы; их активное восстановление (реиннервация) происходит на 2—3-м месяце наблюдения и достигает предоперационного уровня к 6—12 мес после перенесенного КРК. В отдаленном послеоперационном периоде можно наблюдать стабилизацию зрительных функций и оптических (рефракционных) свойств роговицы с уменьшением ее преломляющей силы, снижением кератотопографических индексов, сглаживанием вершины эктазии и уменьшением аберраций волнового фронта [24]. Все вышеуказанные структурные и функциональные изменения роговицы после КРК имеют результатом явления транзиторного послеоперационного ССГ.

При этом нарушение стабильности слезной пленки может приводить к замедлению восстановления эпителиального слоя роговицы. В одном из исследований была определена обратная корреляция между временем разрыва слёзной пленки и сроком полной эпителизации роговицы [34].

В другом исследовании авторы для лечения транзиторного послеоперационного ССГ после КРК применяли инстилляции слезозаместительных препаратов на основе гиалуроновой кислоты и омега-3 жирных кислот, при этом было выявлено статистически значимое увеличение времени разрыва слезной пленки и высоты слезного мениска в группе, где применяли капли, содержащие омега-3 жирные кислоты [35].

Существует предположение, что длительное воздействие блефаростата во время процедуры может приводить к истончению липидного слоя и нарушению гомеостаза слезной пленки, что подтверждается данными тиаскопии. При этом назначение в послеоперационном периоде слезозаместительного препарата на основе наноэмульсии с содержанием липидов в ядре наночастиц позволило значительно увеличить время разрыва слезной пленки и привело к восстановлению толщины липидного слоя слезной пленки до уровня дооперационных значений [36].

Согласно результатам исследований, опубликованным в доступной литературе, некоторые авторы сообщают о том, что достоверных изменений в субъективной симптоматике и объективных показателях ССГ через 3 мес после процедуры КРК выявлено не было, они сохранялись неизменными в течение 1-го послеоперационного года. Сохранялись практически неизменными индекс OSDI, время разрыва слезной пленки, результаты теста Ширмера и осмолярность слезной жидкости, а также прокрашивание эпителия роговицы лиссаминовым зеленым, бенгальским розовым и флуоресцеином [12, 13].

В настоящее время активно ведутся разработка и внедрение в клиническую практику новых методик и комбинаций КРК, оказывающих более щадящее и менее травматичное действие на роговицу, с целью снижения рисков послеоперационных осложнений и выраженности побочных эффектов. К современным модификациям КРК относят трансэпителиальный кросслинкинг, локальные и персонализированные техники, ускоренные (акселерированные) ме-

тодики, насыщение роговицы рибофлавином путем лекарственного электрофореза, введение рибофлавина в сформированный при помощи фемтосекундного лазера интрастромальный карман, применение при КРК новых фотосенсибилизаторов. Вместе с тем сохранение эпителия роговицы интактным, уменьшение операционного поля, персонализация техник КРК, сокращение времени интраоперационного воздействия, направленные на ограничение травматического воздействия на роговицу [31—33, 37—39], могут приводить к нежелательным эпителиальным осложнениям и недостаточной эффективности процедуры КРК в отдаленном периоде наблюдения [40].

Заключение

Понимание патофизиологических особенностей и этиопатогенетических основ ССГ при КК позволяет применять дифференциальный подход в ведении пациентов с учетом всех факторов риска и сопутствующих заболеваний.

Принимая во внимание уникальные физиологические особенности системы глазной поверхности, связанные с работой функциональной слезной единицы, нужно понимать сложные взаимосвязи между ее компонентами. Общая и базальная слезопродукция находится в рефлекторной и компенсаторной связи со стабильностью прероговичной слезной пленки и иннервацией роговицы, а стабильность слезной пленки основана на состоянии ее муцинового, водного и липидного слоев, а также связана с состоянием роговичного эпителия и его гликокаликса.

Исследование морфологических особенностей роговицы во взаимосвязи с функциональным состоянием слезной пленки позволяет проводить дифференциальную диагностику в отношении природы ССГ при КК. При назначении слезозаместителей, репарантов и кератопротекторов необходимо учитывать вышеизложенные патофизиологические факторы развития ССГ при КК с целью коррекции состояния роговичного эпителия, муцинового, водного и липидного слоев прероговичной слезной пленки.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Alio JL. *Keratoconus: Recent advances in diagnosis and treatment*. Springer; 2016.
2. Barbara A, Rabinowitz YS. *Textbook on keratoconus: New insights*. JP Medical Ltd; 2011.
3. Sinjab MM. *Quick guide to the management of keratoconus*. Springer; 2011.
4. Wang M, Swartz TS. *Keratoconus and keratoectasia: prevention, diagnosis, and treatment*. SLACK Inc.; 2010.
5. Zadnik K, Barr JT, Edrington TB, Everett DF, Jameson M, McMahon TT, Shin JA, Sterling JL, Wagner H, Gordon MO. Baseline findings in the collaborative longitudinal evaluation of keratoconus (CLEK) study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1998;39(13):2537-2546.
6. Егорова Г.Б., Федоров А.А. Кератоконус и синдром сухого глаза. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2004;5(1):29-31.
Egorova GB, Fedorov AA. Keratoconus and dry eye syndrome. *RMJ. Clinical ophthalmology = RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2004;5(1):29-31. (In Russ.).
7. Лобанова О.С., Слонимский Ю.Б. Ранняя диагностика симптома «сухого глаза» при кератоконусе методом ОКТ-менискометрия. *Вестник ОГУ*. 2012;12(148):122-127.
Lobanova OS, Slominskyi YuB. Early diagnostics of symptom «dry eye» at keratoconus by method meniscusmetry. *Vestnik OGU*. 2012;12(148):122-127. (In Russ.).
8. Dogru M, Karakaya H, Ozçetin H, Ertürk H, Yücel A, Ozmen A, Baykara M, Tsubota K. Tear function and ocular surface changes in keratoconus. *Ophthalmology*. 2003;110(6):1110-1118.
https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00261-6
9. Carracedo G, Recchioni A, Alejandre-Alba N, Martin-Gil A, Crooke A, Jimenez-Alfaro Morote I, Pintor J. Signs and Symptoms of Dry Eye in Keratoconus Patients: A Pilot Study. *Curr Eye Res*. 2015;40(11):1088-1094.
https://doi.org/10.3109/02713683.2014.987871
10. Dienes L, Kiss HJ, Perényi K, Nagy ZZ, Acosta MC, Gallar J, Kovács I. Corneal Sensitivity and Dry Eye Symptoms in Patients with Keratoconus. *PLoS One*. 2015;10(10):e0141621.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141621
11. Awad KS, Aljarousha MA. Comparison of dry eye parameters between keratoconus patients and control subjects in Gaza Strip, Palestine. *IUG J Nat Stud*. Peer-reviewed *J Islamic University-Gaza*. 2017;25(2):325-328.
12. Recalde JI, Acera A, Rodríguez-Agirretxe I, Sánchez-Tena MA, San-Cristóbal J, Durán JA. Ocular surface disease parameters after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea*. 2017;36(2):148-152.
https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000001085
13. Taneri S, Oehler S, Asimellis G, Kanellopoulos AJ. Influence of Corneal Cross-linking for Keratoconus on Several Objective Parameters of Dry Eye. *J Refract Surg*. 2013;29(9):612-616.
https://doi.org/10.3928/1081597X-20130819-02
14. Carracedo G, González-Méijome JM, Martín-Gil A, Carballo J, Pintor J. The influence of rigid gas permeable lens wear on the concentrations of dinucleotides in tears and the effect on dry eye signs and symptoms in keratoconus. *Cont Lens Anterior Eye*. 2016;39(5):375-379.
https://doi.org/10.1016/j.clae.2016.04.009
15. Elgin CY, Iskeleli G, Aydin O. Effects of the rigid gas permeable contact lense use on tear and ocular surface among keratoconus patients. *Lens Anterior Eye*. 2018;41(3):273-276.
https://doi.org/10.1016/j.clae.2017.12.013
16. Zhang XH, Li X. Effect of rigid gas permeable contact lens on keratoconus progression: a review. *Int J Ophthalmol*. 2020;13(7):1124-1131.
https://doi.org/10.18240/ijo.2020.07.17
17. Carracedo G, Recchioni A, Alejandre-Alba N, Martin-Gil A, Batres L, Jimenez-Alfaro Morote I, Pintor J. Signs and Symptoms of Dry Eye in Keratoconus Patients Before and After Intrastromal Corneal Rings Surgery. *Curr Eye Res*. 2017;42(4):513-519.
https://doi.org/10.1080/02713683.2016.1200098
18. Constantin MM, Corbu C, Potop V, Burcel M, Mocanu S, Ionita G. Evaluation of Dry Eye Symptomatology at Patients with Keratoconus. *Revista de Chimie*. 2019;70(1):92-95.
https://doi.org/10.37358/RC.19.1.6858
19. Gomes JAP, Tan D, Rapuano CJ, Belin MW, Ambrósio R Jr, Guell JL, Malecaze F, Nishida K, Sangwan VS. Global consensus on keratoconus and ectatic diseases. *Cornea*. 2015;34(4):359-369.
https://doi.org/10.1097/ICO.0000000000000408
20. Craig JP, Nichols KK, Akpek EK, Caffery B, Dua HS, Joo CK, Liu Z, Nelson JD, Nichols JJ, Tsubota K, Stapleton F. TFOS DEWS II Definition and Classification Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):276-283.
https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.008

21. Bron AJ, de Paiva CS, Chauhan SK, Bonini S, Gabison EE, Jain S, Knop E, Markoulli M, Ogawa Y, Perez V, Uchino Y, Yokoi N, Zoukhri D, Sullivan DA. TFOS DEWS II Pathophysiology Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):438-510. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.011

22. Willcox MDP, Argüeso P, Georgiev GA, Holopainen JM, Laurie GW, Millar TJ, Papas EB, Rolland JP, Schmidt TA, Stahl U, Suarez T, Subbaraman LN, Uçakhan OÖ, Jones L. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):366-403. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.03.006

23. Wolffsohn JS, Arita R, Chalmers R, Djalilian A, Dogru M, Dumbleton K, Gupta PK, Karpecki P, Lazreg S, Pult H, Sullivan BD, Tomlinson A, Tong L, Villani E, Yoon KC, Jones L, Craig JP. TFOS DEWS II Diagnostic Methodology Report. *Ocul Surf*. 2017;15(3):539-574. https://doi.org/10.1016/j.jtos.2017.05.001.

24. Бубнова И.А., Сурнина З.В., Аверич В.В., Саркисова К.Г. Влияние кросслинкинга роговичного коллагена на структуру роговицы при кератоконусе. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(5):268-276.
Bubnova IA, Surnina ZV, Averich VV, Sarkisova KG. The effects of corneal collagen cross-linking on the corneal structure in keratoconus. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(5):268-276. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2020136052268

25. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Черненкова Н.А., Тюрина А.А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):81-85.
Avetisov SÉ, Surnina ZV, Novikov IA, Chernenkova NA, Tyurina AA. The effect of the tear film on the results of a direct assessment of the sensitivity of the cornea. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(2):81-85. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma202013602181

26. Сурнина З.В. Методы и клиническое значение оценки состояния нервных волокон роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(2):108-113.
Surnina ZV. Methods and clinical significance of the condition of corneal nerve fibers. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2021;137(2):108-113. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2021137021108

27. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Патеюк Л.С. Кератоконус: этиологические факторы и сопутствующие проявления. *Вестник офтальмологии*. 2014; 130(4):110-116.
Avetisov SÉ, Novikov IA, Pateiuk LS. Keratoconus: etiological factors and accompanying manifestations. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(4):110-116. (In Russ.).

28. Бржеский В.В., Сомов Е.Е. *Синдром сухого глаза*. СПб.: Аполлон; 1998.
Brzheskii VV, Somov EE. *Sindrom sukhogo glaza* [Dry eye syndrome]. St. Petersburg: Apollon; 1998. (In Russ.).

29. Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. *Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности. Клиника, диагностика, лечение*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2016.
Brzheskii VV, Egorova GB, Egorov EA. *Sindrom «sukhogo glaza» i zabolevaniya glaznoi poverkhnosti. Klinika, diagnostika, lechenie* [Dry eye syndrome and ocular surface diseases. Clinic, diagnosis, treatment]. M.: GEOTAR-Media; 2016. (In Russ.).

30. *Синдром «красного глаза»: практическое руководство для врачей-офтальмологов*. Под ред. Майчука Д.Ю. М. 2010.
Sindrom «krasnogo glaza»: prakticheskoe rukovodstvo dlya vrachei-oftal'mologov [Red Eye Syndrome: A Practical Guide for Ophthalmologists]. Ed. Maichuk D.Yu. M. 2010. (In Russ.).

31. Анисимова Н.С., Анисимов С.И., Шилова Н.Ф., Земская А.Ю., Гаврилова Н.А., Анисимова С.Ю. Ультрафиолетовый кросслинкинг в лечении кератоконуса при существенном уменьшении толщины роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2):99-106.
Anisimova NS, Anisimov SI, Shilova NF, Zemskaya AYu, Gavrilova NA, Anisimova SYu. Ultraviolet crosslinking in the treatment of keratoconus in patients with thin corneas. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(2):99-106. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma202013602199

32. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. *Вестник РАМН*. 2016;71(3):224-232.
Bikbov MM, Khalimov AR, Usubov EL. Ultraviolet Corneal Crosslinking. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences = Vestnik RAMN*. 2016; 71(3):224-232. (In Russ.).
https://doi.org/10.15690/vramn562

33. Гамидов Г.А., Мушкова И.А., Костенев С.В. Модификации кросслинкинга роговичного коллагена в лечении кератоконуса. Обзор литературы. *Практическая медицина*. 2018;3(114):52-56.
Gamidov GA, Mushkova IA, Kostenev SV. Modifications of corneal collagen cross-linking in keratoconus treatment. Literature review. *Practical Medicine = Prakticheskaya meditsina*. 2018;3(114):52-56. (In Russ.).

34. Xiaojing H, Peiyan S, Yin J, Can Zh, Jijun S, Ting W. Affecting factors of corneal epithelial healing following de-epithelized corneal collagen cross linking in keratoconus patients. *Chin J Exp Ophthalmol*. 2017;35(8):732-736. https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2017.08.014

35. Yilmaz FO, Yildiz BK, Tunc U, Besek NK, Yildirim Y, Demirok A. Comparison of topical omega-3 fatty acids with topical sodium hyaluronate after corneal crosslinking: Short-term results. *Ocul Immunol Inflamm*. 2021;9:1-7. https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1858117

36. Бубнова И.А., Егорова Г.Б., Аверич В.В., Митичкина Т.С. Медикаментозная коррекция синдрома «сухого глаза» у пациентов с кератоконусом, перенесших процедуру кросслинкинга. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2020;20(2):67-71.
Bubnova IA, Egorova GB, Averich VV, Mitichkina TS. Medical treatment for dry eye in patients with keratoconus after corneal cross-linking. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology = RMZh. Klinicheskaya oftal'mologiya*. 2020;20(2):67-71. (In Russ.).
https://doi.org/10.32364/2311-7729-2020-20-2-67-71

37. El-Sersy TH. Corneal collagen cross-linking in patients with keratoconus associated with dry eye. *J Egyptian Ophthalmol Soc*. 2017;110(1):8. https://doi.org/10.4103/2090-0686.206315

38. Recalde JI, Duran JA, Rodriguez-Agirretxe I, Soria J, Sanchez-Tena MA, Pereiro X, Suarez T, Acera A. Changes in tear biomarker levels in keratoconus after corneal collagen crosslinking. *Mol Vis*. 2019;25:12-21.

39. Uysal BS, Akcay E, Kilicarslan A, Mutlu M, Hondur G, Kosekahya P, Cagil N. Tear function and ocular surface changes following corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients: 18-month results. *Int Ophthalmol*. 2020;40(1):169-177. https://doi.org/10.1007/s10792-019-01161-1

40. Chow SSW, Chan TCY, Wong IYH, Fan MCY, Lai JSM, Ng ALK. Early epithelial complications of accelerated trans-epithelial corneal crosslinking in treatment of keratoconus: a case series. *Int ophthalmol*. 2018;38(6):2635-2638. https://doi.org/10.1007/s10792-017-0734-9

Поступила 30.06.2021
Received 30.06.2021
Принята к печати 26.10.2021
Accepted 26.10.2021

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 124-131
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031124

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 124-131
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031124

Экспериментальные исследования биомеханических свойств роговицы

© С.Э. АВЕТИСОВ[1, 2], Г.А. ОСИПЯН[2], А.К. АБУКЕРИМОВА[2], А.А. АКОВАНЦЕВА[7], Ю.М. ЕФРЕМОВ[3], А.А. ФРОЛОВА[4], С.Л. КОТОВА[3, 5], П.С. ТИМАШЕВ[3–7]

[1]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[2]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;
[3]Институт регенеративной медицины ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[4]Центр «Цифрового биодизайна и персонализированного здравоохранения» ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;
[5]ФГБУН «Федеральный исследовательский центр химической физики им. Н.Н. Семенова» РАН, Москва, Россия
[6]ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова», Москва, Россия;
[7]Институт фотонных технологий ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены результаты экспериментальных исследований биомеханических свойств роговицы. Селективная оценка отдельных структур роговицы (например, пограничных мембран) с помощью классических механических тестов в известной степени лимитирована из-за достаточно малой толщины этих структур и, как следствие, сложностей фиксации образца. В реальной практике перспективным остается использование более адаптированной для проведения подобных исследований атомно-силовой микроскопии, с одной стороны, исключающей необходимость механического захвата и удержания образца, а с другой — обеспечивающей возможность исследования различных участков последнего.

Ключевые слова: *роговица, десцеметова мембрана, биомеханические свойства, механические тесты, атомно-силовая микроскопия.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Аветисов С.Э. — https://orcid.org/0000-0001-7115-4275
Осипян Г.А. — https://orcid.org/0000-0002-1056-4331
Абукеримова А.К. — https://orcid.org/0000-0002-2245-6346
Акованцева А.А. — https://orcid.org/0000-0002-7709-0820
Ефремов Ю.М. — https://orcid.org/0000-0001-7040-253X
Фролова А.А. — https://orcid.org/0000-0003-1073-2611
Котова С.Л. — https://orcid.org/0000-0001-7011-4503
Тимашев П.С. — https://orcid.org/0000-0001-7773-2435
Автор, ответственный за переписку: Абукеримова А.К. — e-mail: asiat.abukerimova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Аветисов С.Э., Осипян Г.А., Абукеримова А.К., Акованцева А.А., Ефремов Ю.М., Фролова А.А., Котова С.Л., Тимашев П.С. Экспериментальные исследования биомеханических свойств роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):124–131. https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031124

Experimental studies of the biomechanical properties of the cornea

© S.E. AVETISOV[1, 2], G.A. OSIPYAN[2], A.K. ABUKERIMOVA[2], A.A. AKOVANTSEVA[7], YU.M. EFREMOV[3], A.A. FROLOVA[4], S.L. KOTOVA[3, 5], P.S. TIMASHEV[3–7]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[2]Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;
[3]Institute of Regenerative Medicine of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[4]Digital Biodesign and Personalized Healthcare Center of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;
[5]N.N. Semenov Federal Research Center for Chemical Physics, Moscow, Russia;
[6]Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia;
[7]Institute of Photonic Technologies of the Crystallography and Photonics Research Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

The review presents the results of experimental studies of the biomechanical properties of the cornea. Selective evaluation of the individual corneal structures (for example, limiting membranes) using classical mechanical tests is to a certain extent limited due to the rather small thickness of these structures and the related difficulties in sample fixation. In real practice, the use of a method better adapted for conducting such studies — atomic force microscopy (AFM) — remains promising, since on the one hand it elim-

inates the need for mechanical capture and retention of the sample, and on the other — provides the capability for studying its segments separately.

Keywords: *cornea, Descemet's membrane, biomechanical properties, mechanical tests, atomic force microscopy.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Avetisov S.E. — https://orcid.org/0000-0001-7115-4275
Osipyan G.A. — https://orcid.org/0000-0002-1056-4331
Abukerimova A.K. — https://orcid.org/0000-0002-2245-6346
Akovantseva A.A. — https://orcid.org/0000-0002-7709-0820
Efremov Yu.M. — https://orcid.org/0000-0001-7040-253X
Frolova A.A. — https://orcid.org/0000-0003-1073-2611
Kotova S.L. — https://orcid.org/0000-0001-7011-4503
Timashev P.S. — https://orcid.org/0000-0001-7773-2435
Corresponding author: Abukerimova A.K. — e-mail: asiat.abukerimova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Avetisov SE, Osipyan GA, Abukerimova AK, Akovantseva AA, Efremov YuM, Frolova AA, Kotova SL, Timashev PS. Experimental studies of the biomechanical properties of the cornea. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2022;138(3):124–131. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031124

Роговица является частью наружной фиброзной оболочки глаза, что во многом определяет ее анатомо-функциональные особенности. Деление роговицы на слои — передний эпителий, боуменову мембрану (БМ), строму, десцеметову мембрану (ДМ) и задний эпителий (эндотелий) — имеет под собой не только топографическую, но и морфологическую основу. С позиций классических представлений о биомеханике роговицу следует рассматривать в аспекте ее защитной и оптической функций [1]. При этом, как правило, оперируют такими понятиями, как «упругость», «эластичность» и «жесткость». В совокупности эти понятия характеризуют способность биологической ткани или органа к сохранению определенной структуры и формы при том или ином воздействии.

С клинических позиций необходимость изучения биомеханических показателей роговицы и ее отдельных слоев продиктована рядом обстоятельств. Современные лазерные технологии кераторефракционной хирургии предполагают выраженное в различной степени уменьшение толщины роговицы в результате так называемой абляции, неизбежно приводящее к изменениям исходной «биомеханики» роговицы [2—11]. Возрастные и индуцированные различными факторами изменения биомеханических свойств роговицы в ряде случаев могут существенно повлиять на показатели апланационных методов тонометрии [12, 13].

Несомненный интерес представляет изучение биомеханического компонента в патогенезе различных эктатических заболеваний роговицы, а также при разработке методик селективной кератопластики [14—18].

В исследованиях «биомеханики» роговицы можно выделить два основных направления. Первое из них объединяет различные методики прижизненного (т.е. *in vivo*) определения биомеханических свойств роговицы, основанные на анализе изменений формы роговицы в результате какого-либо воздействия грузиками различного веса при эластонометрии или струей воздуха при двунаправленной пневмоапланации роговицы. Данное направление в основном носит прикладной характер в части решения вопросов, непосредственно связанных с диагностикой и лечением глазных заболеваний. Чаще всего подобные исследования направлены на решение задач диагностики и мониторинга глаукомы, а также изменений роговицы, индуцированных заболеваниями и хирургическими вмешательствами [19—21]. Второе направление, которое может быть обозначено как фундаментальное, базируется на экспериментальных испытаниях изолированных образцов роговицы, т.е. *in vitro* [22].

Цель настоящего обзора — анализ экспериментальных исследований биомеханических свойств роговицы.

Классические методы биомеханических экспериментальных испытаний базируются на индуцированном различными способами растяжении (вплоть до разрыва) и деформировании образцов. Другой, принципиально отличный, подход основан на использовании атомно-силовой микроскопии (АСМ) — методе сканирующей зондовой микроскопии с высоким разрешением, который применяют для оценки механических характеристик и морфологических особенностей биоматериалов [23—27]. В серии ранее проведенных исследований была показана информативность АСМ при оценке биомеханических показателей капсулы хрусталика [28, 29]. Для характеристики биомеханических особенностей материала используют такой показатель, как модуль Юнга (модуль продольной упругости), характеризующий свойство материала сопротивляться растяжению/сжатию

при упругой деформации (т.е. жесткость) и определяемый как отношение напряжения к деформации. Модуль Юнга биоматериалов, как правило, выражают в мега- или килопаскалях (МПа и кПа соответственно). Паскаль (Па) — единица измерения давления, вызываемого силой, равной одному ньютону (Н); 1 МПа равен 1 000 000 Па, а 1 кПа — 1000 Па.

Классические методы исследования «биомеханики» роговицы

Классические подходы к изучению биомеханических свойств роговицы и ее слоев включают два распространенных метода тестирования. При испытании на растяжение образца роговицы до ее разрыва измеряют прикладываемую на образец силу в зависимости от величины растяжения [30]. При растяжении образца с помощью гидростатического давления (*англ.* inflation test) регистрируют степень отклонения роговицы от исходного положения в зависимости от уровня давления жидкости [31].

В сравнительном исследовании были проанализированы результаты растяжения образцов роговицы крупного рогатого скота, кролика и человека с помощью испытательной машины Instron Material Test Machine модели TM (механический привод) [30]. Растяжение выполняли с постоянной скоростью, измеряя удлинение и силу до момента разрыва образца. Образцы тестировали на основе одноосного растяжения и определяли нелинейные отношения «сила—длинение» в зависимости от толщины образца. Испытание на циклическое растяжение с постепенным увеличением силы проводили в диапазоне физиологических нагрузок на роговицу. Кроме этого, оценивали изменения размеров образцов, вызванные различными лабораторными условиями окружающей среды, в частности относительной влажностью 95 и 45%. С учетом деформации провисания образца данные «сила—удлинение» близко соответствовали значениям, характерным для коллагеновых тканей. Полученные результаты оказались схожими для роговицы кролика, человека и крупного рогатого скота. Кривые «сила—удлинение» при одноосном растяжении были однотипны: модуль упругости увеличивался при высоких нагрузках и уменьшался при низких в зависимости от цикличности, т.е. от количества последовательных растяжений образца. Для образцов бычьих и кроличьих глаз была характерна общая тенденция к более эластичному поведению от первого ко второму циклу, но эти параметры мало менялись от второго к третьему циклу. При этом образцы роговицы человека демонстрировали относительно небольшие изменения между циклами «сила—удлинение».

Одно из исследований было инициировано широким клиническим применением в конце прошлого столетия операции радиальной кератотомии для коррекции миопии. Суть операции заключалась в нанесении на роговицу глубоких (до уровня ДМ) радиальных надрезов. В эксперименте на глазах кроликов было изучено влияние радиальной кератотомии на биомеханику роговицы [32, 33]. Изолированную роговицу с 2-миллиметровым ободком склеры закрепляли в специально сконструированном устройстве таким образом, чтобы передняя поверхность роговицы была обращена в сторону заполненной изотоническим раствором натрия хлорида камеры. Механические испытания проводили с помощью устройства Instron-1122 (Англия) путем продавливания центральной части роговицы пуансоном, скорость перемещения которого составляла 5 мм/мин. В интактных образцах площадь разрыва практически соответствовала зоне давления на роговицу пуансоном, а в опытных (после радиальной кератотомии) — во всех случаях была связана с надрезами; значение разрушающего напряжения в интактных образцах в среднем оказалось выше, чем в опытных, на 25,9%.

При исследовании упругости 12 образцов изолированной ДМ человека, полученных в донорских глазах (условная норма) и после сквозной кератопластики по поводу кератоконуса, выявлено, что сила разрыва мембраны при кератоконусе оказалась существенно меньше, чем в норме: 0,87±0,1 и 2,5±0,5 МПа соответственно (средний возраст доноров 53,68±14,1 года) [34].

Метод растяжения образца с помощью гидростатического давления был впервые применен Фишером для тестирования образцов капсулы хрусталика. Суть метода заключается в закреплении образца между двумя камерами, заполненными изотоническим раствором натрия хлорида, и оценке степени деформации образца в результате разности в давлении жидкости в камерах [35].

Соотношение между модулем упругости роговицы и прикладываемым на образец давлением жидкости было изучено на образцах роговицы, полученных у доноров в возрасте от 50 до 95 лет [31]. Выявлен нелинейный характер результатов: модуль упругости зависел от уровня гидростатического давления. Отмечено увеличение значений модуля упругости, связанное как с возрастом, так и со скоростью нагрузки. Предложены уравнения для расчета модуля упругости в зависимости от давления жидкости.

При использовании метода растяжения гидростатическим давлением и лазерного датчика смещения для постоянного наблюдения за отклонением вершины роговицы выявлено, что модуль упругости роговицы меняется в зависимости от локализации ее участка — от центральной части к периферии — в пределах от 8,6 до 13,0 МПа, что может свидетельствовать о неоднородности и анизотропии роговичной ткани [36, 37].

В другом исследовании при использовании метода растяжения давлением жидкости были выделены четыре зоны роговицы человека: центральная (диаметром 3 мм), парацентральная (в 1,5 мм от центра роговицы), периферическая (в 3,5 мм от центра роговицы) и область лимба [38]. Модуль упругости был рассчитан на основе измерений расстояний между маркерами в виде капелек ртути, закрепленных на поверхности роговицы, в зависимости от того, как менялось расстояние между маркерами при растяжении давлением жидкости. Модуль упругости Юнга был вычислен для каждой области в меридиональном и поперечном направлениях. В центральной и парацентральной зонах были обнаружены более высокие показатели модуля упругости (19,5 и 19,9 МПа соответственно), по сравнению с периферической зоной (13,1 МПа) и областью лимба (15,0 МПа).

Гетерогенность и анизотропия биомеханических свойств роговицы подтверждаются измерениями модуля Юнга в различных участках и направлениях. В меридиональном направлении модуль упругости Юнга был значительно выше в парацентральной области (10,8 МПа), а эластичность в центральной зоне была значительно выше (9,37 МПа), чем аналогичные показатели на периферии и у лимба (8,92 и 7,66 МПа соответственно). В поперечном направлении модуль упругости у лимба был значительно выше (10,9 МПа), чем в центре, парацентральной зоне и на периферии (9,37; 9,21 и 8,73 МПа соответственно) [9].

При селективном исследовании роговицы кролика и человека методом растяжения давлением жидкости авторами был сделан вывод о меньшей растяжимости стромы по сравнению с ДМ независимо от видовой принадлежности [39]. В другом сравнительном исследовании были изучены биомеханические свойства ДМ коровьих, свиных, крысиных, человеческих глаз и передней капсулы хрусталика [40]. В животных образцах ДМ оказалась более жесткой, чем капсула хрусталика, а в человеческих — механические свойства данных структур оказались схожими.

В серии исследований отмечено снижение механических характеристик образцов роговицы, полученных после сквозной кератопластики по поводу кератоконуса. При использовании метода растяжения образцов с постоянной скоростью установлено снижение механической прочности роговицы при кератоконусе по сравнению с условно нормальными роговицами, полученными в донорских глазах (8,1±1,1 и 12,7±0,6 г/мм^2 соответственно) [41]. В аналогичном исследовании, в котором механическое напряжение определяли как отношение силы к единице площади, этот показатель при кератоконусе оказался значительно ниже (45,35±3,82 г/мм^2), чем в норме (59,12±3,47 г/мм^2) [42].

Исследование «биомеханики» роговицы на основе атомно-силовой микроскопии

АСМ обеспечивает возможность морфологической и биомеханической оценки биологических тканей в жидкости с минимальной подготовкой образца (без маркировки, фиксации или покрытия). Механические свойства измеряют с помощью силовой спектроскопии (также называемой наноиндентированием). Модуль Юнга определяют на основе так называемых силовых кривых АСМ, которые отражают зависимость силы от глубины вдавливания индентора на уровне нанонью́тонов в исследуемый материал. Силовые кривые могут быть получены в пределах определенной площади сканирования для создания топографической карты поверхности, что особенно важно в случаях гетерогенных биомеханических свойств образца. АСМ успешно используют для определения механических свойств органических и неорганических материалов [43—48].

При селективной оценке модуля упругости различных слоев донорской роговицы человека с помощью АСМ были получены следующие результаты: передняя базальная мембрана эпителия — 7,5±4,2 кПа; БМ — 109,8±13,2 кПа; передняя строма — 33,1±6,1 кПа и ДМ — 50±17,8 кПа [49, 50]. В связи с меньшими размерами пор ДМ является более плотно организованной структурой, что может быть объяснением отмеченных различий в модуле упругости по сравнению с БМ [51]. В превалировании модуля упругости БМ по сравнению с передней стромой имеет значение ряд факторов: разница в составе коллагеновых волокон, диаметре и ориентации коллагеновых волокон, уровне протеогликанов. Беспорядочно ориентированные фибриллы меньшего диаметра в БМ приводят к более плотному расположению коллагена и, вероятно, вносят вклад в увеличение жесткости по сравнению с более ориентированным расположением крупных коллагеновых фибрилл в передней строме [52].

Следует отметить, что абсолютные значения модуля Юнга, полученные в разных исследованиях, могут существенно различаться в силу целого ряда причин: технологии приготовления образца, алгоритма АСМ (включая размер наконечника), скорости сканирования и глубины вдавливания. Так, например, в другом исследовании модуль упругости передней стромы донорской роговицы оказался на несколько порядков меньше, чем в приведенной выше работе, и колебался в диапазоне от 1,14 до 2,63 МПа [53]. В данном случае возможной причиной различий явилось использование конического наконечника для индентирования с радиусом кривизны, значительно меньшим, чем средней диаметр коллагенового волокна (10 против 30 нм), уменьшение скоро-

сти сканирования (2 против 3—95 мкм/с) и нагрузки (1 нН против 0,25—2,5 мкН).

В другой работе перед проведением АСМ образцы роговицы человека помещали в 20% раствор декстрана для восстановления толщины роговицы до физиологического уровня (400—600 мкм). Модуль Юнга передней стромы (в среднем 281±214 кПа; диапазон 59—764 кПа) был значительно выше, чем модуль упругости задней стромы (в среднем 89,5±46,1 кПа; диапазон 29—179 кПа) [54].

В серии сравнительных исследований в качестве экспериментальной модели для АСМ использовали роговицу кролика. Получены следующие средние значения модуля упругости для различных слоев роговицы: эпителий — 0,57±0,29 кПа; БМ — 4,5±1,2 кПа; передняя строма — 1,1±0,6 кПа; задняя строма — 0,38±0,22 кПа; ДМ — 11,7±7,4 кПа; эндотелий — 4,1±1,7 кПа. В целом полученные для каждого слоя роговицы кролика данные оказались значительно меньше, чем аналогичные показатели роговицы человека [55].

Оценку потенциального влияния красителей, применяемых при эндотелиальной кератопластике (трипановый синий — ТС и Membrana Blue — МВ), на биомеханические свойства ДМ и жизнеспособность эндотелиальных клеток роговицы донорских глаз человека исследовали с помощью АСМ в два временных промежутка (через 1 и 4 мин после воздействия). Значительных различий в токсичности между красителями отмечено не было. Исходные средние значения базового модуля упругости ДМ составили от 2798,5 до 3439,7 Па. Воздействие ТС и МВ привело к увеличению жесткости ДМ через 1 мин на 11,2 и 17,7% и через 4 мин на 8,6 и 13,6% соответственно [56].

Капсула хрусталика и ДМ являются структурами, функции которых базируются в том числе на определенном уровне эластичности и биомеханической устойчивости. Очевидно, этим обстоятельством продиктовано сравнительное изучение зависимости биомеханических свойств ДМ и передней капсулы хрусталика человека от белкового состава этих структур с помощью хромато-масс-спектрометрии (LC-MS/MS) с последующим вычислением модуля упругости на основе АСМ. При подборе материала учитывали возраст, пол, наличие сопутствующего сахарного диабета и причину смерти донора. Использовали известную методику подготовки: образцы инкубировали в 2% растворе Triton при комнатной температуре в течение 8—10 ч, а затем добавляли деоксихолат до 1% концентрации с целью удаления эндотелиальных и эпителиальных клеток с ДМ и внутренней поверхности капсулы хрусталика соответственно [57]. Выделенные мембраны под оптическим микроскопом выглядели как прозрачные листки, которые были свернуты определенным инвертированным образом, как это было показано в ранее проведенных исследованиях [58—61]. Внешняя сторона свернутых образцов соответствовала внутренней поверхности ДМ и передней капсулы хрусталика. Выявлено, что внутренние поверхности ДМ и капсулы хрусталика (в нативном состоянии, покрытые эндотелием и эпителием соответственно) оказались более жесткими, чем наружные (обращенные к строме роговицы и влаге передней камеры соответственно). Модуль Юнга для внутренней/наружной поверхности ДМ и передней капсулы хрусталика составил 644,2±171,6/221,8±92,7 и 217,0±106,8/32,9±12,0 кПа соответственно. Таким образом, в целом ДМ оказалась жестче капсулы хрусталика вследствие большего содержания коллагена IV типа, который, как известно, обеспечивает механическую жесткость ткани [61—63]. С позиций функциональной направленности более высокая жесткость ДМ объяснима, поскольку роговица, являясь частью фиброзной оболочки глаза, выполняет защитную функцию и должна сохранять механическую устойчивость при воздействии как извне, так и изнутри. В то же время механизм аккомодации основан на определенной эластичности капсулы хрусталика, позволяющей последнему изменять форму. Каких-либо достоверных отличий жесткости ДМ и капсулы хрусталика в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета выявлено не было.

В серии исследований на основе АСМ изучены биомеханические изменения роговицы при кератоконусе в результате кросслинкинга, предполагающего воздействие ультрафиолетового излучения на деэпителизированную роговицу после инстилляций раствора рибофлавина.

В эксперименте на 16 изолированных свиных глазах (по 8 в основной и контрольной группах) были проанализированы изменения эластичности поверхностных слоев роговицы [64]. Выявлено статистически значимое увеличение среднего показателя модуля Юнга (т.е. снижение эластичности и повышение жесткости) в зоне кросслинкинга по сравнению с контрольными образцами и задними интактными слоями роговицы. В другой работе в качестве материала использовали 7 донорских роговиц человека, полученных из глазного банка: 5 образцов исследовали после стандартного кросслинкинга (рибофлавин + ультрафиолетовое излучение), а 2 — после так называемого химического кросслинкинга с применением 2,5% раствора глутаральдегида [65]. Химический метод был использован в качестве контрольного, как обеспечивающий, по мнению авторов, связи белков *in vitro*. Увеличение модуля Юнга было значимо более выражено при химическом кросслинкинге по сравнению со стандартным (в 2,6—3,5 и 1,5—2 раза соответственно), снижение гистерезиса было в несколько выше при химической методике по сравнению со стандартной (в 1,1—1,5 и 0,9—1,5 раза соответственно).

В другом исследовании были изучены биомеханические свойства 40 свиных роговиц, которые были разделены на четыре равнозначные группы: контрольную и три основные, в которых использовали различные методы кросслинкинга: ультрафиолетовое облучение мощностью 3 мВт/см^2 и экспозиции 30 мин; ультрафиолетовое облучение мощностью 30 мВт/см^2 и экспозиции 3 мин и погружение поверхности роговицы в 1% раствор генипина на 4 ч [66]. Выраженные в различной степени увеличение эластичности и снижение вязкости имели место после всех апробированных методов только в поверхностных, толщиной около 200 мкм, слоях стромы. При анализе проведенных исследований авторами сделан вывод о том, что индуцированные кросслинкингом биомеханические изменения роговицы ограничены только передней стромой роговицы и не распространяются на более глубокие слои [67].

Заключение

Внедрение в клиническую практику метода двунаправленной пневмоапланации роговицы, позволяющего прижизненно определять ряд биомеханических показателей, не исключает актуальности дальнейшего совершенствования экспериментальных тестов. Следует отметить, что при применении клинического метода анатомическая целостность фиброзной оболочки в определенной степени затрудняет изолированную оценку «биомеханики» роговицы, не говоря уже о возможности анализа состояния ее отдельных слоев. Дифференцированные подходы к оценке «биомеханики» различных слоев роговицы в первую очередь необходимы в аспекте современных тенденций развития кератопластики, базирующихся на принципе селективной замены пораженных слоев роговицы. Во многих модификациях селективной кератопластики базисными элементами являются выделение, сохранение и манипуляции с ДМ, толщина которой не превышает 10 мкм. При этом «успешность» этих технологических элементов во многом зависит от биомеханической устойчивости мембраны. Кроме этого, интерес к изучению «биомеханики» ДМ может быть связан с эктатическими и дистрофическими заболеваниями роговицы, а также особенностью «поведения» этой структуры при нозологической форме, которую обозначают как десцеметоцеле.

При проведении экспериментальных исследований «биомеханики» биологических тканей и структур необходимо решение двух основных задач: выбор объекта исследований и методики испытаний. В качестве объекта исследования могут быть использованы образцы биоматериала экспериментальных животных и человека. В последнем случае — полученные в условиях *ex vivo* или *in vivo*, т.е. в процессе какого-либо оперативного вмешательства.

Селективная оценка отдельных структур роговицы (например, пограничных мембран) с помощью классических механических тестов в известной степени лимитирована из-за достаточно малой толщины этих структур и, как следствие, сложностей фиксации образца. В реальной практике перспективным остается использование более адаптированной для проведения подобных исследований АСМ, с одной стороны, исключающей необходимость механического захвата и удержания образца, а с другой — обеспечивающей возможность исследования его различных участков и поверхностей.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. DelMonte DW, Terry K. Anatomy and physiology of the cornea. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(3):588-598. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.12.037
2. Sinha RA, Dupps WJ, Roberts CJ. Comparison of biomechanical effects of small-incision lenticule extraction and laser in situ keratomileusis: Finite-element analysis. *J Cataract Refract Surg.* 2014;40(6):971-980. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2013.08.065
3. Reinstein DZ, Archer TJ, Randleman JB. Mathematical model to compare the relative tensile strength of the cornea after PRK, LASIK, and small incision lenticule extraction. *J Refract Surg.* 2013;29(7):454-460. https://doi.org/10.3928/1081597X-20130617-03
4. Sekundo W, Kunert KS, Blum M. Small incision corneal refractive surgery using the Small Incision Lenticule Extraction (SMILE) procedurefor the correction of myopia and myopic astigmatism: Results of a 6-month prospective study. *Brit J Ophthalmol.* 2011;95(3):335-339. https://doi.org/10.1136/bjo.2009.174284
5. Shah R, Shah S, Sengupta S. Results of small incision lenticule extraction: All-in-one femtosecond laser refractive surgery. *J Cataract Refract Surg.* 2011;37(1):127-137. https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2010.07.033
6. Khamar P, Shetty R, Vaishnav R, Francis M, Nuijts R, Roy AS. Comparative Study Biomechanics of LASIK Flap and SMILE Cap: A Prospective, Clinical Study. *J Refract Surg.* 2019;35(5):324-332. https://doi.org/10.3928/1081597X-20190319-01
7. Pedersen IB, Bak-Nielsen S, Vestergaard AH, Ivarsen A, Hjortdal J. Comparative Study Corneal biomechanical properties after LASIK, ReLEx flex, and ReLEx smile by Scheimpflug-based dynamic tonometry. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(8):1329-1335. https://doi.org/10.1007/s00417-014-2667-6
8. Bryant MR, McDonnell PJ. Constitutive laws for biomechanical modeling of refractive surgery. *J Biomech Eng.* 1996;118:473-481. https://doi.org/10.1115/1.2796033
9. Hjortdal JO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomech.* 1996;29:931-942. https://doi.org/10.1016/0021-9290(95)00152-2
10. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe KI. Strip extensiometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng.* 1992;114:202-215. https://doi.org/10.1115/1.2891373
11. Iomdina EN. Comparative biomechanical properties of the cornea and the sclera Proc. of 14th European Society of Biomechanics (ESB) conference. 2004; CD Edition.

12. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Клинико-экспериментальные аспекты изучения биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(5):83-91.
Avetisov SE, Bubnova IA, Antonov AA. Clinical and experimental aspects of investigation of biomechanical properties of corneoscleral shell. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(5):83-91. (In Russ.).

13. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. К вопросу о нормальных значениях биомеханических параметров фиброзной оболочки глаза. *Национальный журнал глаукома*. 2012;11(3):5-11.
Avetisov SE, Bubnova IA, Antonov AA. Standard indices of the biomechanical properties of corneoscleral capsule of the eye. *Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2012;11(3):5-11. (In Russ.).

14. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Осипян Г.А. Селективный принцип современных подходов в кератопластике. *Вестник офтальмологии*. 2013;129(5):97-103.
Avetisov SE, Mamikonian VR, Trufanov SV, Osipian GA. Selective principle of modern approaches in keratoplasty. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2013;129(5):97-103. (In Russ.).

15. Terry MA. The evolution of lamellar grafting techniques over twenty-five years. *Cornea*. 2000;19:611-616.
https://doi.org/10.1097/00003226-200009000-00006

16. Price M, Gupta P, Lass J, Francis W, Price Jr. EK (DLEK, DSEK, DMEK): New Frontier in Cornea. *Surgery.nu Rev Vis Sci*. 2017;3:69-90.
https://doi.org/10.1146/annurev-vision-102016-061400

17. Иомдина Е.Н. Биомеханические и биохимические нарушения склеры при прогрессирующей близорукости и методы их коррекции. В кн.: Аветисов С.Э., Кащенко Т.П., Шамшинова А.М., ред. *Зрительные функции и их коррекция у детей*. М.: Медицина; 2005.
Iomdina EN. Biomechanical and biochemical disorders of the sclera in progressive myopia and methods of their correction. In: Avetisov SE, Kashchenko TP, Shamshinova AM, eds. *Zritel'nyye funktsii i ikh korrektsiya u detey* [Visual functions and their correction in children]. M.: Meditsina; 2005. (In Russ.).

18. Nagel E, Vilser W, Lanzl I. Age, blood pressure, and vessel diameteras factors influencing the arterial retinal flicker response. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:1486-1492.
https://doi.org/10.1167/iovs.03-0667

19. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Антонов А.А. Еще раз о диагностических возможностях эластотонометрии. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(5):19-22.
Avetisov SE, Bubnova IA, Antonov AA. Once again on diagnostic possibilities of elastotonometry. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2008;124(5):19-22. (In Russ.).

20. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Новиков И.А., Антонов А.А., Сипливый 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, Siplivy VI, Kuznetsov AV. Fibrous tunic biomechanics and biometric indicies. Report 1. The impact of axial length, thickness and corneal curvature. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2011;127(3):3-5. (In Russ.).

21. Аветисов С.Э., Бубнова И.А., Петров С.Ю., Антонов А.А., Рещикова В.С. Особенности биомеханических свойств фиброзной оболочки глаза у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой. *Национальный журнал глаукома*. 2012;(4):7-11.
Avetisov SE, Bubnova IA, Petrov SYu, Antonov AA, Reshchikova VS. Features of the biomechanical properties of the fibrous layer of the eye whis primary open-angle glaucoma. *Natsionalnyi zhurnal glaukoma*. 2012;(4):7-11. (In Russ.).

22. Avetisov SE, Bubnova IA, Novikov IA, Antonov AA, Siplivyi VI. Experimental study on the mechanical strain of corneal collagen. *J Biomech*. 2013;46(10):1648-1654.
https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2013.04.008

23. Canetta E, Adya AK. Atomic force microscopy: applications to nanobiotechnology. *J Indian Chem Soc*. 2005;2:1147-1172.

24. Kasas S, Dietler G. Probing nanomechanical properties from biomolecules to living cells. *Pflugers Arch*. 2008;456:13-27.
https://doi.org/10.1007/s00424-008-0448-y

25. Li QS, Lee GY, Ong CN, Lim CT. AFM indentation study of breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;374:609-613.
https://doi.org/doi: 10.1016/j.bbrc.2008.07.078

26. Radmacher M. Studying the mechanics of cellular processes by atomic force microscopy. *Methods Cell Mech*. 2007;83:347-372.
https://doi.org/10.1016/S0091-679X(07)83015-9

27. Wagh AA, Roan E, Chapman KE, Desai LP, Rendon DA, Eckstein EC, Waters CM. Localized elasticity measured in epithelial cells migrating at a wound edge using atomic force microscopy. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;295:54-60.
https://doi.org/10.1152/ajplung.00475.2007

28. Аветисов К.С., Бахчиева Н.А., Аветисов С.Э., Новиков И.А. К вопросу об исследовании биомеханических свойств капсулы хрусталика. *Точка зрения/Восток-Запад* 2018;(1):12-14.
Avetisov KS, Bakhchieva NA, Avetisov SE, Novikov IA. On the study of the biomechanical properties of the lens capsule. *Tochka zrenïya. Vostok-Zapad = Point of view. East-West*. 2018;(1):12-14. (In Russ.).

29. Аветисов К.С., Бахчиева Н.А., Аветисов С.Э., Новиков И.А., Беликов Н.В., Хайдукова И.В. Биомеханические показатели передней капсулы хрусталика после мануальной и фемтолазерной капсулотомии. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1):4-11.
Avetisov KS, Bakhchieva NA, Avetisov SE, Novikov IA, Belikov NV, Khaidukova IV. Biomechanical properties of the anterior lens capsule after manual and femtolaser capsulotomy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(1):4-11. (In Russ., In Engl.).
https://doi.org/10.17116/oftalma20191350114

30. Hoeltzel DA, Altman P, Buzard K, Choe KI. Strip extensiometry for comparison of the mechanical response of bovine, rabbit, and human corneas. *J Biomech Eng*. 1992;114:202-215.
https://doi.org/10.1115/1.2891373

31. Elsheikh A, Wang DF, Pye D. Determination of the modulus of elasticity of the human cornea. *J Refract Surg*. 2007;23:808-818.

32. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р. Кераторефракционная хирургия. М.: Полигран; 1993.
Avetisov SE, Mamikonyan VR. *Keratorefrakcionnaja hirurgija* [Keratorefractive surgery]. M.: Poligran Publ.; 1993. (In Russ.).

33. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Завалишин Н.Н., Ненюков А.К. Экспериментальное исследование механических характеристик роговицы и прилегающих участков склеры. *Офтальмологический журнал*. 1988;(4):233-237.
Avetisov SE, Mamikonyan VR, Zavalishin NN, Nenyukov AK. Experimental study of mechanical properties of the cornea and sclera adjacent areas. *Ophthalmologicheskii Zhurnal*. 1988;(4):233-237. (In Russ.).

34. Айба Э.Э., Малюгин Б.Э. Результаты передней глубокой послойной кератопластики методом «большого пузыря» с использованием метода идентификации отслойки десцеметовой мембраны. В сб.: *Актуальные проблемы офтальмологии: VI Всероссийская научная конференция молодых ученых с участием иностранных специалистов: Тезисы докладов*. М. 2011.
Ayba EE, Malyugin BE. Results of anterior deep lamellar keratoplasty by the «big bladder» method using the method of identification of Descemet's membrane detachment. In: *Aktual'nyye problemy oftal'mologii: VI Vserossiyskaya nauchnaya konferentsiya molodykh uchenykh s uchastiyem inostrannykh spetsialistov: Tezisy dokladov* [Actual problems of ophthalmology: VI All-Russian Scientific Conf. young scientists with the participation of foreign specialists: Abstracts]. M. 2011. (In Russ.).
https://eyepress.ru/article.aspx?9185

35. Fisher RF. Elastic constants of the human lens capsule. *Physiol*. 1969;201(1):1-19.
https://doi.org/10.1113/physiol.1969.sp008739

36. Anderson K, El-Sheikh A, Newson T. Application of structural analysis to the mechanical behavior of the cornea. *J R Soc Lond Interface*. 2004;1:1-13.
https://doi.org/10.1098/rsif.2004.0002

37. Cogan DG, Kinsey VE. The cornea. V. Physiologic aspects. *Arch. Ophthalmol*. 1942;28:661.
https://doi.org/10.1126/science.95.2476.607

38. Waring GO. Regional elastic performance of the human cornea. *J Biomechanics*. 1996;7:931-942.
https://doi.org/10.1016/0021-9290(95)00152-2

39. Jue B, Maurice DM. The Mechanical Properties of the Rabbit and Human Cornea. *Biomechanics*. 1986;19(10):847-853.
https://doi.org/10.1016/0021-9290(86)90135-1

40. Danielsen CC. Tensile mechanical and creep properties of Descemet's membrane and lens capsule. *Exp Eye Res*. 2004;79(3):343-350.
https://doi.org/10.1016/j.exer.2004.05.014

41. Andreassen TT, Simonsen AH, Oxlund H. Biomechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*. 1980;31:435-441.
https://doi.org/10.1016/s0014-4835(80)80027-3

42. Nash SR, Green PR, Foster CS. Comparison of mechanical properties of keratoconus and normal corneas. *Exp Eye Res*. 1982;35:413-423.
https://doi.org/10.1016/0014-4835(82)90040-9

43. Canetta E, Adya AK. Atomic force microscopy: applications to nanobiotechnology. *J Indian Chem Soc.* 2005;82:1147-1172.
44. Гамидов А.А., Барышев К.В., Перевозчиков К.А., Сурнина З.В. Атомно-силовая микроскопия в изучении структуры сетчатки. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4):251-257.
Gamidov AA, Baryshev KV, Perevozchikov KA, Surnina ZV. Atomic force microscopy in the study of retinal structure. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2020;136(4):251-257. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042251
45. Li QS, Lee GY, Ong CN, Lim CT. AFM indentation study of breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2008;374:609-613.
https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.07.078
46. Radmacher M. Studying the mechanics of cellular processes by atomic force microscopy. *Methods Cell Biol.* 2007;83:347-372.
https://doi.org/10.1016/S0091-679X(07)83015-9
47. Sirghi L, Ponti J, Broggi F, Rossi F. Probing elasticity and adhesion of live cells by atomic force microscopy indentation. *Eur Biophys J.* 2008;37(6):935-945.
https://doi.org/10.1007/s00249-008-0311-2
48. Wagh AA, Roan E, Chapman KE, Desai LP, Rendon DA, Eckstein EC, Waters CM. Localized elasticity measured in epithelial cells migrating at a wound edge using atomic force microscopy. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2008;295:54-60.
https://doi.org/10.1152/ajplung.00475.2
49. Last JA, Liliensiek SJ, Nealey PF, Murphy CJ. Determining the mechanical properties of human corneal basement membranes with atomic force microscopy. *J Structur Biol.* 2009;167:19-24.
https://doi.org/10.1016/j.jsb.2009.03.012
50. Last J, Sara MT, Croasdale CR, Russell P, Murphy CJ. Compliance profile of the human cornea as measured by atomic force microscopy. *Micron.* 2012;43(12):1293-1298.
https://doi.org/10.1016/j.micron.2012.02.014
51. Abrams GA, Schaus SS, Goodman SL, Nealey PF, Murphy CJ. Nanoscale topography of the corneal epithelial basement membrane and Descemet's membrane of the human. *Cornea.* 2000;19:57-64.
https://doi.org/10.1097/00003226-200001000-00012
52. Lavanya Devi AL, Nongthomba U, Bobji MS. Quantitative characterization of adhesion and stiffness of corneal lens of Drosophila melanogaster using atomic force microscopy. *J Mech Behav Biomed Mater.* 2016;53:161-173.
https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.08.015
53. Lombardo M, Lombardo G, Carbone G, De Santo MP, Barberi R, Serrao S. Biomechanics of the anterior human corneal tissue investigated with Atomic Force Microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(2):1050-1057.
https://doi.org/10.1167/iovs.11-8720
54. Dias JM, Ziebarth NM. Anterior and posterior corneal stroma elasticity assessed using nanoindentation. *Exp Eye Res.* 2013;115:41-46.
https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.06.004
55. Thomasy SM, Morgan JT, Wood JA, Murphy CJ, Russell P. Substratum. stiffness and latrunculin B modulate the gene expression of the mechanotransducers YAP and TAZ in human trabecular meshworkcells. *Exp Eye Res.* 2013;113:66-73.
https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.05.014
56. Weber IP, Rana M, Thomas PB, Dimov IB, Franze K, Madhavan RS. Effect of vital dyes on human corneal endothelium and elasticity of Descemet's membrane. *PLoS One.* 2017;12(9):e0184375.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184375
57. Candiello J, Cole GJ, Halfter W. Age-dependent changes in the structure, composition and biophysical properties of a human basement membrane. *Matrix Biol.* 2010;29:402-410.
https://doi.org/10.1016/j.matbio.2010.03.004
58. Hafter W, Moes S, Asgeirsson DO, Oertle P, Melo-Herraiz E, Plodinec M, Jenoe P, Henrich PB. Diabetes-related changes in the protein composition and biomechanical properties of human retinal vascular basement membranes. *PloS One.* 2018;12:e0189857.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189857
59. Halfter W, Candiello J, Hu H, Zhang P, Schreiber E, Balasubramani M. Protein composition and biomechanical properties of in vivo-derived basement membranes. *Cell Adhes. Migrat.* 2013;7:64-71.
https://doi.org/10.4161/cam.22479
60. Halfter W, Monnier C, Loparic M, Uechi G, Balasubramani M, Henrich PB. The bi-functional organization of human basement membranes. *PloS One.* 2013b;8:e67660.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0067660
61. Halfter W, Oertle P, Monnier CA, Camenzind L, Reyes-Lua M, Hu H, Candiello J, Labilloy A, Balasubramani M, Henrich PB, Plodinec M. New concepts in basement membrane biology. *FEBS J.* 2015;282:4466-4479.
https://doi.org/10.1111/febs.13495
62. Yurchenco PD. Basement membranes; Cell scaffolds and signaling platforms. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2011;3a:004911.
https://doi.org/10.1101/cshperspect.a004911
63. Seikiguchi K, Yamada KM. Basement membranes in development and disease. *Curr Top Dev Biol.* 2018;130:143-191.
https://doi.org/10.1016/bs.ctdb.2018.02.005
64. Seifert J, Hammer CM, Rheinlaender J, et al. Distribution of Young's Modulus in Porcine Corneas after Riboflavin/UVA-Induced Collagen Cross-Linking as Measured by Atomic Force Microscopy. *PLoS One.* 2014;9(1):e88186.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088186
65. Labate C, De Santo MP, Lombardo G, Lombardo M. Understanding of the Viscoelastic Response of the Human Corneal Stroma Induced by Riboflavin/UV-A Cross-Linking at the Nano Level. *PLoS One.* 2015;10(4):e0122868.
https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122868
66. Dias J, Diakonis VF, Lorenzo M, et al. Corneal stromal elasticity and viscoelasticity assessed by atomic force microscopy after different cross linking protocols. *Exp Eye Res.* 2015;138:1-5.
https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.06.015
67. Lombardo M, Pucci G, Barberi R, Lombardo G. Interaction of ultraviolet light with the cornea: Clinical implications for corneal crosslinking. *J Cataract Refract Surg.* 2015;41(2):446-459.
https://doi.org/10.1016/j.jcrs.2014.12.013

Поступила 08.02.2022
Received 08.02.2022
Принята к печати 23.02.2022
Accepted 23.02.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 132-139
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031132

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 132-139
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031132

Значение оптической когерентной томографии-ангиографии и ультразвуковых допплеровских методов исследования в диагностике оптических нейропатий

© А.А. КАЛОШИНА, Н.Л. ШЕРЕМЕТ

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

РЕЗЮМЕ

Представлен обзор литературы, посвященный оценке нарушений кровообращения зрительного нерва и сетчатки при оптических нейропатиях различного генеза методами ультразвукового исследования и оптической когерентной томографии-ангиографии. Изложены основные принципы оценки состояния кровотока сосудов глаза. Проанализированы результаты исследований отечественных и зарубежных специалистов.

Ключевые слова: *зрительный нерв, оптическая нейропатия, кровоток, ультразвуковая допплерография, цветовое допплеровское картирование, оптическая когерентная томография- ангиография, ОКТ-А.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Калошина А.А. — e-mail: kaloshina.aa@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-4385-2866
Шеремет Н.Л. — e-mail: sheremet_n@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4597-4987
Автор, ответственный за переписку: Калошина А.А. — e-mail: kaloshina.aa@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Калошина А.А., Шеремет Н.Л. Значение оптической когерентной томографии-ангиографии и ультразвуковых допплеровских методов исследования в диагностике оптических нейропатий. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):132–139.
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031132

The importance of OCT angiography and Doppler ultrasound methods in diagnosis of optic neuropathies

© A.A. KALOSHINA, N.L. SHEREMET

Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia

ABSTRACT

This review of literature presents an assessment of circulatory disorders of the optic nerve and the retina in patients with optic neuropathy of different origin by ultrasound and OCTA methods, outlines basic principles of analyzing the state of blood flow in the ocular vessels, and analyzes the results of Russian and foreign research on this topic.

Keywords: *optic nerve, optic neuropathy, blood flow, Doppler ultrasonography, color doppler imaging, optical coherence tomography angiography.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Kaloshina A.A. — e-mail: kaloshina.aa@mail.ru; https://orcid.org/0000-0002-4385-2866
Sheremet N.L. — e-mail: sheremet_n@mail.ru; https://orcid.org/0000-0003-4597-4987
Corresponding author: Kaloshina A.A. — e-mail: kaloshina.aa@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Kaloshina AA, Sheremet NL. The importance of OCT angiography and Doppler ultrasound methods in diagnosis of optic neuropathies. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):132–139. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031132

Патологические процессы в зрительном нерве (ишемия, воспаление, травма, интоксикация) приводят к усиленной внутрисосудистой агрегации эритроцитов и нарушениям реологических свойств крови. Гипоксия, возникающая вследствие замедления и/или остановки кровотока в сосудах, питающих зрительный нерв, может выступать в роли основного звена метаболических нарушений, приводящих к частичной дегенерации нервной ткани и гибели отдельных волокон зрительного нерва [1]. Поврежденные волокна впоследствии замещаются нейроглией, что приводит к частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) — одной

из главных причин необратимой слепоты и инвалидизации пациентов вследствие патологии органа зрения.

ЧАЗН может также являться исходом оптической нейропатии (ОН), при которой роль сосудистого нарушения неочевидна. Однако повреждение нервной ткани различной этиологии запускает сложный комплекс патологических биохимических процессов, приводящих к гипоксии и оказывающих прямое цитотоксическое действие, способствующее повышению проницаемости мембран нервных клеток, клеток крови, эндотелия сосудов [1].

С учетом роли сосудистого фактора в патогенезе ЧАЗН с целью предотвращения необратимых последствий и оказания своевременного лечения необходимо проводить диагностику нарушений кровотока при ОН, применяя методы визуализации сосудистого русла глаза.

ОН — это группа заболеваний различного генеза, характеризующихся острой или хронической прогрессирующей гибелью ганглиозных клеток сетчатки и их аксонов с последующей полной или частичной атрофией зрительного нерва, что ведет к потере зрительных функций различной степени.

По данным литературы, доля ЧАЗН, возникшей в результате неглаукомной ОН, в структуре причин слепоты и слабовидения в России в 2013 г. составила 14% [2].

По этиологии ОН можно условно разделить на несколько групп:

— воспалительная: при демиелинизирующих, аутоиммунных, инфекционных заболеваниях, вторичная;

— ишемическая: передняя (ПИОН), задняя (ЗИОН); артериитная, неартериитная;

— компрессионная: друзы диска зрительного нерва (ДЗН), опухоли зрительного нерва, селлярные и супраселлярные поражения зрительного нерва и хиазмы, при патологии орбиты;

— токсическая;

— травматическая;

— наследственная: наследственная ОН Лебера (НОНЛ), аутосомно-доминантная ОН, аутосомно-рецессивная ОН [3].

В последние годы отмечается рост количества наследственных, сосудистых, эндокринных, аутоиммунных заболеваний, являющихся факторами риска развития ОН у пациентов молодого и среднего возраста, что обусловливает актуальность проблемы своевременной диагностики и дифференциальной диагностики ОН различного генеза.

Признаки, характерные для ОН разной степени выраженности, вне зависимости от этиологии представляют собой изменение цветовой чувствительности, дефекты полей зрения, относительный афферентный зрачковый дефект на стороне пораженного глаза. Снижение остроты зрения, связанное с поражением зрительного нерва, объясняется возникновением скотомы, захватывающей центральное поле зрения. Офтальмоскопические изменения ДЗН могут отсутствовать или варьировать от легкой стушеванности границ до ишемического или воспалительного отека. Микрососудистые изменения играют первостепенную или вторичную, но важную роль в патогенезе ОН и являются характерным признаком заболевания.

В настоящее время существуют разные методы оценки кровотока в области ДЗН, в сетчатке и ретробульбарном отделе, среди которых выделяют оптическую когерентную томографию с ангиографией (ОКТ-А) и ультразвуковые методы: цветовое допплеровское картирование (ЦДК) и импульсную допплерографию [4]. Благодаря этим современным неинвазивным методам диагностики стало возможным изучение более тонких структур глаза с оценкой изменений в них на более высоком информативном уровне.

Исследование гемодинамики имеет большое значение в определении патогенетических механизмов заболевания, а также в оценке динамики течения ОН и контроля эффективности проводимого лечения.

Ультразвуковые методы исследования

ЦДК — это неинвазивный ультразвуковой (УЗ) метод исследования кровотока, который сочетает двухмерное УЗ-изображение в В-режиме и цветовую картограмму потока крови в сосудах глаза. ЦДК кодирует информацию о направлении и скорости кровотока с помощью различных цветов и их оттенков. По направлению поток крови к датчику обозначается красным цветом, а от датчика — синим [5]. Данный метод исследования позволяет в режиме реального времени визуализировать сосуды: глазную артерию (ГА), центральные артерию и вену сетчатки (соответственно ЦАС и ЦВС), задние короткие цилиарные артерии (ЗКЦА).

Импульсная (спектральная) допплерография — это УЗ-режим, позволяющий идентифицировать сосуд и графически регистрировать параметры кровотока из определенного участка выбранного сосуда в виде допплеровской кривой, а возможность регулировки угла между направлением кровотока и направлением УЗ-луча снижает вероятность погрешности, тем самым увеличивая точность измерения [5]. С помощью данного метода оценивают такие параметры кровотока, как пиковая систолическая скорость (peak-systolic velocity, PSV), конечная диастолическая скорость (end-diastolic velocity, EDV), индекс резистентности (resistance index, RI), индекс пульсации (pulsatility index, PI) [6—8]. Объединение ЦДК и допплерографии получило название цветового дуплексного сканирования (ЦДС) [6].

Метод исследования основан на эффекте Допплера (допплеровский сдвиг), описанном австрийским ученым Кристианом Андреасом Допплером

(1803—1853). Эффект заключается в изменении частоты излучения и длины волны, воспринимаемой наблюдателем (приемником) при движении источника волн относительно наблюдателя. Воспринимаемая частота увеличивается, когда источник и наблюдатель движутся навстречу друг другу, и уменьшается, когда они удаляются друг от друга. Информация о потоке крови зависит от угла УЗ-сканирования, диаметра и глубины расположения исследуемого сосуда. Все УЗ-методы исследования являются операторо- и аппаратозависимыми [9].

Эта методика была впервые введена в качестве офтальмологического метода измерения кровотока в начале 1990-х годов. Для проведения УЗ-допплеровских исследований в офтальмологии используют многофункциональные УЗ-системы общемедицинского назначения («Voluson», «Siemens», «Hitachi», «Toshiba») и линейные датчики с частотой от 7,5 до 16 МГц с учетом режимов и соответствием безопасности [10] таких параметров, как термический индекс (TI), механический индекс (MI) и интенсивность ультразвукового потока [11, 12]. УЗ-исследование (УЗИ) регионарного глазного кровотока выполняется в положении пациента лежа на спине. На линейный датчик наносят акустический гель и располагают его на закрытом веке, при этом взгляд пациента должен быть зафиксирован прямо перед собой. Во время исследования необходимо избегать чрезмерного давления датчика на глазное яблоко.

Среди основных достоинств УЗИ как метода оценки кровотока выделяют его неинвазивность, безопасность, возможность многократного применения у пациентов любого возраста, отсутствие необходимости в специальной предварительной подготовке, экономичность и относительную быстроту проведения исследования, а также отсутствие абсолютных противопоказаний [13].

В настоящее время ЦДК и импульсная допплерография широко применяются в диагностике нарушений кровообращения глаза для определения изменений скорости кровотока и периферического сосудистого сопротивления в острой и хронической фазах заболеваний, а также для оценки состояния орбитального кровотока после лечебных мероприятий.

В литературе представлены данные, подтверждающие информативность применения УЗ-методов оценки кровотока в диагностике ОН (ишемической, воспалительной, глаукомной, травматической, компрессионной) [14—18].

Отсутствие стандартизации, операторо- и аппаратозависимость метода [19] затрудняют сравнение различных исследований и оценку воспроизводимости, что позволяет заметить некоторую противоречивость данных. В исследовании, проведенном с использованием УЗ-диагностической системы LOGIC E (США) и мультичастотного линейного датчика (10 МГц), авторы установили характерное стойкое снижение скорости кровотока в ЗКЦА, менее выраженное снижение скорости в ЦАС и увеличение RI в указанных сосудах у 35 пациентов (35 глаз) с ПИОН. При обследовании 12 человек с ЗИОН зафиксированы стойкое снижение кровотока и увеличение RI в ГА и ЦАС [15]. Стоит отметить, что количество ЗКЦА может варьировать и их оценка может быть затруднена [20]. Другие авторы в своем исследовании продемонстрировали значимое снижение скорости кровотока в ЦАС и медиальной ЗКЦА у пациентов с односторонней неартериитной ПИОН (25 человек, 25 глаз) в остром периоде (7 дней) по сравнению с группой контроля (35 человек), в то время как выраженных различий кровотока в ГА по сравнению с контрольной группой выявлено не было (линейный датчик 7,5 МГц, Sonoline Sienna Siemens, Германия) [21].

Известно, что кровоснабжение органа зрения осуществляется через сонные артерии, следовательно, окклюзионно-стенотические поражения сонных артерий могут приводить к острому или хроническому нарушению кровообращения в сосудах сетчатки и зрительного нерва, что тоже необходимо учитывать при диагностике ишемических поражений глаза [22].

Для глазного ишемического синдрома вследствие стенозирующего атеросклероза сонных артерий характерно нарушение перфузии глаза, что является прямым показанием к проведению ЦДС. По данным Т.Н. Киселевой, при ишемических поражениях глаз характерными нарушениями кровотока в ГА являются ретроградный кровоток, асимметрия PSV по сравнению с парным глазом (>30%) и снижение PSV на 40% и более по сравнению с группой контроля, увеличение PI [22]. При оценке кровотока также необходимо обращать внимание на такие факторы, как возраст пациентов, сердечно-сосудистые показатели (артериальное давление, частота сердечных сокращений), наличие сопутствующих заболеваний, курение.

При изучении 23 пациентов (46 глаз) с острым односторонним невритом зрительного нерва (18 пациентов с рассеянным склерозом, 5 — без установленной этиологии заболевания) K. Mehdi не обнаружил различий в средних значениях показателей скорости кровотока в ГА, ЦАС и ЗКЦА по сравнению со здоровым парным глазом (Siemens G-60, Германия; линейный датчик 7,5—10 МГц). А среднее значение RI в ЗКЦА было несколько ниже в пораженных глазах, чем в здоровых контралатеральных. Вдобавок было показано, что диаметр зрительного нерва является лучшим параметром для диагностики неврита [23].

Множество исследований, посвященных изучению гемодинамики у пациентов с открытоугольной глаукомой и глаукомой нормального давления, подтверждают снижение скорости кровотока глаза [12,

24—27]. Так, M. Magureanu и соавторы, обследовав 102 пациентов (202 глаза), установили, что снижение скорости кровотока и/или изменение RI могут быть предиктором прогрессирования глаукомы. Авторы зарегистрировали статистически значимые различия между глазами с прогрессирующей глаукомой и глазами со стабильной глаукомой для значений PSV на уровне ЦАС и ЗКЦА, EDV на уровне ГА и ЦАС и RI ГА (Acuson X300, «Siemens»; линейный датчик VF10-5, «Siemens», 7,5 МГц) [28]. В другом исследовании эти же авторы зарегистрировали единственное статистически значимое различие между пациентами с гипертензивной глаукомой и пациентами с глаукомой нормального давления по показателю EDV на уровне ЗКЦА — снижение EDV у пациентов с нормотензивной глаукомой (U-критерий Манна—Уитни; $p<0,05$) [16].

Некоторыми авторами метод ЦДС использовался в том числе для изучения гемодинамики глаза при травмах. Так, M. Alp и соавторы установили, что при ОН вследствие тупой травмы в ранней фазе (в течение 5 дней от момента травмы) PSV и EDV в ГА были статистически значимо выше этих же показателей кровотока в парных здоровых глазах и в контрольной группе (Logiq 700 GE, «General Electric Co.», США; линейные датчики 7,5 и 10 МГц). Спустя 1 мес после травмы в травмированных глазах высокий показатель PSV в ГА сохранялся и был также значимо выше, чем в парных глазах, а показатель EDV в ЦАС был статистически значимо ниже в парных глазах, чем в группе контроля. Другие параметры кровотока статистически значимо не различались в течение исследуемого периода. Полученные результаты авторы связывают с гиперемией и/или воспалением, вызванными тупой травмой мягких тканей орбиты [29]. Аналогичные данные были выявлены группой авторов в 2016 г.: в ранние сроки после закрытой травмы глаза I—II степени тяжести отмечали увеличение PSV кровотока в ГА на фоне снижения этого показателя в ЦАС [17]. Р.А. Гундорова и соавт. при изучении постконтузионных изменений сетчатки средней и тяжелой степени установили четкую корреляцию между тяжестью изменений глазного дна (отек макулы, формирование дистрофических очагов, разрыв хориоидеи и др.) и снижением скорости кровотока в ЗКЦА (Voluson 730, «Kretz», Австрия) [30].

При исследовании средних значений допплеровских параметров кровотока у 52 пациентов с двусторонними друзами ДЗН было выявлено значимое снижение показателей PSV и EDV и повышение RI в ЦАС по сравнению с контрольной группой (50 человек). У женщин наблюдались достоверно более низкие значения показателей, чем у мужчин. А артериальная гипертензия, курение сигарет и расположение друз в левом или правом глазу, по данным авторов, не оказывали существенного влияния на кровоток в ЦАС [31]. В другом исследовании авторы получили подобные изменения показателей ЦАС, а также продемонстрировали зависимость между ростом объема друз ДЗН и степенью изменения показателей кровотока в ЦАС: чем больше объем друз, тем ниже скорость кровотока в ЦАС и выше IR. Такие изменения связаны с компрессионным воздействием друз на ткани зрительного нерва и сосуды [32].

Однако в исследовании J. Čmelo и соавторов при изучении 54 пациентов, разделенных на три группы в зависимости от размера друз ДЗН, не продемонстрировано линейной зависимости между размером друз и параметрами кровотока в ЦАС. Согласно полученным данным, гемодинамика чаще нарушается при больших размерах друз, однако это не является абсолютным правилом. Невозможно предсказать гемодинамические параметры в зависимости от размера друзы в зрительном нерве. Гемодинамика в ЗКЦА и ГА не имели существенного значения с точки зрения наличия и размера друз [33].

Несмотря на существующие недостатки УЗИ кровотока, дальнейшее изучение и понимание влияния ретробульбарных сосудистых изменений на развитие ОН может пролить свет на потенциальные методы лечения, а также способствовать улучшению качества диагностики и дифференциальной диагностики заболевания.

Оптическая когерентная томография-ангиография

ОКТ-А — современный неинвазивный метод исследования микроциркуляторного русла, позволяющий послойно визуализировать сосудистую сеть сетчатки и ДЗН вплоть до мелких капилляров, оценивать функциональность микроциркуляторного русла, наличие перфузии и новообразованных сосудов, а также рассчитывать плотность поверхностных и глубоких сосудистых сплетений сетчатки и ДЗН без внутривенного введения флюоресцеинового контрастного вещества, что исключает возможность развития осложнений и нежелательных побочных эффектов [4, 9, 34].

Уникальный метод неинвазивной диагностики глаза осуществляется при помощи аппарата ОКТ с ангиомодулем, принцип действия которого основан на низкокогерентной интерферометрии. Метод изображения кровотока заключается в изменении отражательной способности движущихся красных кровяных телец и позволяет проводить оценку микроциркуляторного русла *in vivo* в режиме реального времени. Однако это статическое исследование не дает информации о скорости кровотока или проницаемости сосудистой стенки.

Каждый прибор имеет свои особенности и набор функций в зависимости от модели и производителя, но основными показателями, используемыми в данном методе, являются индекс кровотока (сред-

ние значения декорреляции амплитуды), плотность сосудов (площадь, занимаемая сосудами, по отношению ко всей площади исследуемой зоны, выраженная в процентах), площадь зон перфузии и неперфузии. Плотность капилляров в поверхностном и глубоком слоях сетчатки оценивается по зонам (общая, зона фовеа, парафовеа, перифовеа) и в секторах (височном, верхнем, носовом, нижнем). В ДЗН плотность капилляров оценивают по всей его площади, в перипапиллярной области, а также по квадрантам [35, 36]. Высокая плотность сканирования и карта прогрессии позволяют четко отслеживать прогрессирование изменений.

Исследование проводится в положении сидя. Для получения высокоточных результатов пациент должен установить подбородок на специальную подставку, прижаться лбом к ограничителю, зафиксировать взгляд на светящейся точке в центре линзы томографа и оставаться неподвижным на время сканирования. Несколько сканирований проводятся в одной и той же области, регистрируя и оценивая изменения амплитуды потока света, отраженного от эритроцитов при движении крови в сосудах. Одним из ограничений метода является нередкое наличие артефактов изображения из-за движения пациента или моргания. Сканы с артефактами движения содержат линии или промежутки, которые делают невозможной точную оценку изображений.

Многие авторы уже изучили, как меняются показатели ОКТ-А при ОН ишемического, наследственного, глаукомного, компрессионного генеза [37—40], тем не менее комплексного и многопланового изучения таких изменений не проводилось.

Применение ОКТ-А у пациентов с ПИОН привлекает внимание специалистов в течение последних нескольких лет; однако большая часть работ представлена небольшими исследованиями с ограниченным размером выборки [41].

Имеются данные о снижении плотности перипапиллярных сосудов сетчатки и ДЗН у пациентов в острой стадии неартериитной ПИОН по сравнению с группой контроля [42, 43] с последующим спонтанным частичным ее восстановлением [44].

При сравнении показателей ОКТ-А у 15 пациентов с артериитной ПИОН и 15 — с неартериитной ПИОН L. Pierro и соавторы установили снижение относительной плотности сосудов радиальных перипапиллярных капилляров и поверхностных капилляров, уменьшение извитости сосудов ДЗН при артериитной ПИОН относительно неартериитной ПИОН («Topcon Triton», Япония). Кроме того, плотность сосудов была значительно снижена только в квадрантах, соответствующих дефектам поля зрения, в то время как нарушение извитости сосудов было статистически значимым и в квадрантах без периметрических изменений, что позволяет рассматривать показатель извитости сосудов как более чувствительный параметр для оценки нарушения кровотока [45].

Появились работы, посвященные изучению микроциркуляторного русла в глазах с ЧАЗН после неартериитной ПИОН [46, 47], которые свидетельствуют о снижении плотности сосудов перипапиллярной зоны у таких пациентов, в то время как парафовеальная зона остается неизмененной. В 2016 г. T. Higashiyama и соавторы опубликовали описание клинического случая, в котором на примере 75-летней пациентки с ПИОН показали, что снижение плотности сосудов в перипапиллярной и макулярной зонах верхней части сетчатки соответствует истончению слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и комплекса ганглиозных клеток (RTVue XR Avanti Optovue, США) [47].

N. Balducci и соавторы обнаружили поэтапное снижение показателей относительной сосудистой плотности перипапиллярной зоны во всех сегментах, кроме назального, на разных стадиях НОНЛ. Изучение сосудистой сети показало, что микрососудистые изменения в височном секторе предшествовали изменениям в СНВС и отражали изменения комплекса ганглиозных клеток (RT-Vue-XR-100, «Optovue Inc.», США) [48]. P. Kızıltunç и соавторы описали клинический случай — бессимптомного пациента с НОНЛ в семейном анамнезе с последующим снижением остроты зрения. Наблюдение проводилось в течение 30 мес. До того как острота зрения правого глаза снизилась, были зафиксированы области выпадения перипапиллярных капилляров, что очень важно для диагностики изменений у бессимптомных носителей и прогнозирования конверсии бессимптомного носительства в заболевание с клиническими проявлениями. С момента манифестации заболевания за весь период наблюдения были отмечены уменьшение средней толщины перипапиллярного СНВС, снижение сосудистой плотности перипапиллярной зоны и увеличение площади выпадения перипапиллярных капилляров [49]. Н.Л. Шеремет и соавторы в недавнем исследовании выявили прогрессирующее снижение сосудистой плотности поверхностного сплетения сетчатки во всех секторах парафовеа и темпоральном секторе перифовеа с течением наследственной ОН. Эти показатели не различались в группах в зависимости от остроты зрения. Были обнаружены более высокие значения сосудистой плотности в глубоком сосудистом комплексе в перифовеа, ДЗН, а также средней толщины СНВС в височном сегменте у пациентов с восстановленной остротой зрения до 0,5—1,0 по сравнению с пациентами с более низкой остротой зрения (xR Avanti, «Optovue Inc.», США). Полученные данные позволили авторам предположить, что сосудистые изменения, присоединяющиеся вторично, играют значимую роль в развитии клинической картины заболевания [39].

ОКТ-А широко применяется у пациентов с глаукомой [50, 51]. По данным исследования всей площади и височной области ДЗН, у 4 пациентов с допериметрической стадией глаукомы индекс кровотока был снижен на 35% по всей поверхности ДЗН и на 57% в височной области ДЗН по сравнению с группой контроля [34]. Динамика состояния сосудистой сети ДЗН у пациентов с глаукомой коррелирует с изменениями поля зрения и может быть объективным критерием стабилизации или прогрессирования глаукомного процесса [52].

M. Ciesielski и соавторы обследовали 30 здоровых курящих добровольцев (30 глаз) при помощи ОКТ-А (RTVue XR Avanti, «Optovue», США). Такие параметры, как артериальное давление, частота сердечных сокращений, плотность сосудов в области ДЗН (4,5×4,5 мм) и сосудистая плотность в аваскулярной зоне фовеа (3,0×3,0 мм), измеряли и анализировали до, сразу после и через 30 мин после курения сигареты. Результаты продемонстрировали отсутствие непосредственного влияния курения сигарет на сосудистую плотность центральной области сетчатки и ДЗН, исследуемых методом ОКТ-А [53].

Существует немалое количество исследований, однако роль изменения кровотока сетчатки и зрительного нерва в патогенезе развития клинической симптоматики ОН различного генеза все еще недостаточно изучена. В настоящее время количество исследований, посвященных изучению и сопоставлению показателей скорости регионарного глазного кровотока и сосудистой плотности кровотока при ОН различного генеза методами УЗИ и ОКТ-А соответственно, очень мало. В связи с этим изучение указанных параметров сетчатки и зрительного нерва у данной категории больных является актуальным для определения их значимости в диагностике ОН того или иного генеза.

В одном из таких исследований Н.И. Курышева и соавторы оценивали состояние гемоперфузии перипапиллярной сетчатки и скорость кровотока в ретробульбарных сосудах у больных глаукомой по сравнению с группой контроля, применяя ОКТ-А и ЦДК [54]. Полученные результаты показали снижение скорости кровотока в ЦАС и ЦВС при глаукоме по сравнению с группой контроля. Впервые продемонстрировано снижение индекса перипапиллярного кровотока и плотности перипапиллярных капилляров при глаукоме. У здоровых лиц индекс перипапиллярного кровотока коррелировал только с EDV ГА. При глаукоме было выявлено больше корреляций между параметрами ретробульбарного и ретинального кровотока. Также была установлена связь между показателями ОКТ-А (индексом перипапиллярного кровотока и плотностью перипапиллярных капилляров) с венозным ретробульбарным кровотоком: чем выше резистентность кровотока в вортикозных венах, тем ниже перипапиллярный кровоток. В работе J. Lešťák и соавт. [52] была определена косвенная средняя корреляция между перипапиллярной плотностью сосудов и PSV ГА. Остальные корреляции между сосудистой плотностью и параметрами потока были незначительными. В противовес этим данным Е.В. Маслова [55] отмечает, что достоверной корреляции между параметрами ОКТ-А и ЦДК, морфометрическими показателями и венозным кровотоком не обнаружено, однако была выявлена высокая взаимосвязь между показателем EDV в ЗКЦА и толщиной СНВС в нижневисочном секторе, а также во всех секторах макулярной области у здоровых обследуемых.

Таким образом, несмотря на неоднозначность имеющихся данных, можно предположить диагностический потенциал указанных методов не только для оценки состояния регионарного глазного кровотока и показателей плотности сосудов сетчатки, ДЗН и перипапиллярной области у пациентов с ОН, но и для определения того или иного генеза ОН. Комплексное применение ЦДК и ОКТ-А в обследовании пациентов с ОН в остром периоде заболевания с последующим изучением тех же параметров в отдаленном периоде позволит провести сравнительный и корреляционный анализ этих методов с определением необходимости их включения в алгоритм обследования пациентов с ОН различного генеза.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Выборная Т.Р., Давыдов Д.В. Частичная атрофия зрительного нерва: патогенез и методы лечения (обзор литературы). *Московский хирургический журнал.* 2016;6(52):20-24.
Vybornaja TR, Davydov DV. Partial optic nerve atrophy: pathogenesis and treatment (literature review). *Moskovskij hirurgicheskij zhurnal.* 2016;6(52):20-24. (In Russ.).

2. Нероев В.В. Работа Российского национального комитета по ликвидации устранимой слепоты в рамках программы ВОЗ «Зрение 2020». Доклад на Российском общенациональном офтальмологическом форуме. М. 2014. [Электронный ресурс]. Ссылка активна на 14.01.15.
Neroev VV. Rabota Rossijskogo nacional'nogo komiteta po likvidacii ustranimoj slepoty v ramkah programmy VOZ «Zrenie 2020». Doklad na Rossijskom obshhenacional'nom oftal'mologicheskom forume [The work of the Russian National Committee for the Elimination of Avoidable Blindness in the framework of the WHO Vision 2020 program. Report at the Russian National Ophthalmological Forum]. M. 2014 [Jelektronnyj resurs]. Accessed 14.01.2015. (In Russ.).
https://www.helmholtzeyeinstitute.ru

3. Шеремет Н.Л., Андреева Н.А., Мешков А.Д., Чухрова А.Л., Логинова А.Н., Поляков А.В. Этиологическая структура неглаукомных оптических нейропатий. *Сибирский научный медицинский журнал.* 2018;38(5):25-31.
Sheremet NL, Andreeva NA, Meshkov AD, Chuhrova AL, Loginova AN, Poljakov AV. Etiological structure of nonglaucomatous optic neuropathies. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2018;38(5):25-31. (In Russ.).
https://doi.org/10.15372/SSMJ20180504

4. Патент РФ на изобретение №2705403/07.11.2019 Бюл. №31. Иомдина Е.Н., Киселева О.А., Хозиев Д.Д., Воронкова Е.Б., Журавлева Д.И., Бессмертный А.М., Якубова Л.В., Василенкова Л.В. *Способ исследования микроциркуляции крови в зоне диска зрительного нерва, перипапиллярной и макулярной области сетчатки глаза.* Ссылка активна на 20.07.21.
Patent RF na izobretenie №2705403/07.11.2019 Bull. №31. Iomdina EN, Kiseljova OA, Hoziev DD, Voronkova EB, Zhuravleva DI, Bessmertnyj AM, Jakubova LV, Vasilenkova LV. *Method for investigating blood microcirculation within the optic nerve region, peripapillary and macular retinal area.* Accessed 20.07.21. (In Russ.).
https://eyepress.ru/repository/record.aspx?oai:eyepress.ru:article41490

5. Куликов В.П. *Основы ультразвукового исследования сосудов.* М.: Издательский дом «Видар»; 2015.
Kulikov VP. *Osnovy ul'trazvukovogo issledovanija sosudov [Vascular Ultrasound Fundamentals].* M.: Vidar; 2015. (In Russ.).

6. *Ультразвуковые исследования в офтальмологии:* Руководство для врачей. Под ред. Нероева В.В., Киселевой Т.Н. М.: Издательство «ИКАР»; 2019.
Ul'trazvukovye issledovanija v oftal'mologii: Rukovodstvo dlja vrachej [Ultrasound in ophthalmology: A guide for physicians]. Eds Neroev V.V., Kiseleva T.N. M.: IKAR; 2019. (In Russ.).

7. Мачехин В.А., Влазнева И.Н. Исследование кровоснабжения глаза с помощью цветной ультразвуковой допплерографии. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук.* 2009;29(4):100-103.
Machehin VA, Vlazneva IN. Analysis of ocular blood supply with color ultrasound dopplerography. *Bjulleten' Sibirskogo otdelenija Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2009;29(4):100-103. (In Russ.).

8. Степушина О.А., Каталевская Е.А., Большунов А.В. Современные методы ранней диагностики и мониторинга сосудистой патологии глазного дна. *Вестник офтальмологии.* 2010;126(5):53-58.
Stepushina OA, Katalevskaja EA, Bol'shunov AV. Current methods for the early diagnosis and monitoring of vascular pathology of the eyeground. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2010;126(5):53-58. (In Russ.).

9. Vosborg F, Malmqvist L, Hamann S. Non-invasive measurement techniques for quantitative assessment of optic nerve head blood flow. *Eur J Ophthalmol.* 2020;30(2):235-244.
https://doi.org/10.1177/1120672119858891

10. Киселева Т.Н., Аджемян Н.А. Методы оценки глазного кровотока при сосудистой патологии глаза. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2015;14(4):4-10.
Kiseleva TN, Adzhemjan NA. Ocular blood flow assessment in vascular pathology of the eye. *Regionarnoe krovoobrashhenie i mikrocirkuljacija.* 2015;14(4):4-10. (In Russ.).

11. Guidance for industry and FDA staff. Information for Manufacturers Seeking Marketing Clearance of Diagnostic Ultrasound Systems and Transducers (Appendix from 30.09.97 E). Silver Spring; 2008. 64 p.

12. Киселева Т.Н., Зайцев М.С., Рамазанова К.А., Луговкина К.В. Возможности цветового дуплексного сканирования в диагностике сосудистой патологии глаза. *Российский офтальмологический журнал.* 2018;11(3):84-94.
Kiseleva TN, Zajcev MS, Ramazanova KA, Lugovkina KV. Possibilities of color duplex imaging in the diagnosis of ocular vascular pathology. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal.* 2018;11(3):84-94. (In Russ.).
https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-84-94

13. Киселева Т.Н., Баева А.В., Елисеева Е.К., Макухина В.В. Роль ультразвуковых методов в оценке биометрических характеристик зрительного нерва. *Российский офтальмологический журнал.* 2020;13(3):97-102.
Kiseleva TN, Baeva AV, Eliseeva EK, Makuhina VV. The role of ultrasound methods in the assessment of biometric characteristics of the optic nerve. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal.* 2020;13(3):97-102. (In Russ.).
https://doi.org/10.21516/2072-0076-2020-13-3-97-102

14. Влазнева И.Н. Ультразвуковая цветная допплерография в дифференциальной диагностике передней и задней оптической нейропатии. *Вестник ТГУ.* 2016;21(4):1477-1481.
Vlazneva IN. Ultrasound color dopplerographybin the differential diagnosis of anterior and posterior optic neuropathy. *Vestnik TGU.* 2016;21(4):1477-1481. (In Russ.).
https://doi.org/10.20310/1810-0198-2016-21-4-1477-1481

15. Курицына О.А. *Клиническое значение ультразвукового исследования в диагностике неврита зрительного нерва и ишемической оптической нейропатии.* 2004. Ссылка активна на 20.07.21.
Kuricyna OA. *Klinicheskoe znachenie ul'trazvukovogo issledovanija v diagnostike nevrita zritel'nogo nerva i ishemicheskoj opticheskoj nejropatii [Clinical significance of ultrasound in the diagnosis of optic neuritis and ischemic optic neuropathy].* 2004. Accessed 20.07.21. (In Russ.).
https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01002728098?page=1&rotate=0&theme=white

16. Magureanu M, Stanila A, Bunescu LV, Armeanu C. Survey on retrobulbar blood flow in glaucomatous optic neuropathy (normotensive and hypertensive). *Rom J Ophthalmol.* 2016;60(4):231-236.

17. Киселева Т.Н., Цапенко И.В., Зуева М.В., Бедретдинов А.Н. Изменения кровотока и функционального состояния сетчатки и зрительного нерва при закрытой травме глаза. *Российский офтальмологический журнал.* 2016;9(1):32-38.
Kiseleva TN, Capenko IV, Zueva MV, Bedretdinov AN. Blood flow and functional changes in the retina and the optic nerve due to blunt eye trauma. *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal.* 2016;9(1):32-38. (In Russ.).

18. Lešin M, Rogošić V, Rogošić LV, Barišić I, Pelčić G. Flow Changes in Orbital Vessels Detected with Color Doppler Ultrasound in Patients with Early Dysthyroid Optic Neuropathy. *Acta Clin Croat.* 2018;57(2):301-306.
https://doi.org/10.20471/acc.2018.57.02.10

19. Лелюк В.Г., Головин Д.А., Лелюк С.Э., Никитин С.В., Дзиова Ф.С. Показатели кровотока в сосудах глаза и глазницы у практически здоровых взрослых людей. *Вестник офтальмологии.* 2011;127(1):6-15.
Leljuk VG, Golovin D.A., Leljuk S.Je., Nikitin S.V., Dziova F.S. Ocular and orbital blood flow in apparently healthy adults. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2011;127(1):6-15. (In Russ.).

20. Синт А.Д., Хейден Б.К. *Ультразвуковая диагностика в офтальмологии.* Пер. с англ. под общ. ред. Амирова А.Н. М.: МЕДпресс-информ; 2015.
Sing AD, Hejden BK. *Ul'trazvukovaya diagnostika v oftal'mologii [Ophtalmic ultrasonography]:* Transl. from Engl. Ed. Amirov A.N. M.: MEDpress-inform; 2015. (In Russ.).

21. Kaup M, Plange N, Arend KO, Remky A. Retrobulbar haemodynamics in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2006;90:1350-1353.
https://doi.org/10.1136/bjo.2006.093559

22. Киселева Т.Н. Ультразвуковые методы исследования кровотока в диагностике ишемических поражений глаза. *Вестник офтальмологии.* 2004;120(4):3-5.
Kiseleva TN. Ultrasound examination methods in diagnostocs of ischemic lesions of the eye. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2004;120(4):3-5. (In Russ.).

23. Mehdi K. Orbital Doppler Evaluation of Blood Flow Velocities in Optic Neuritis. *Korean J Ophthalmol.* 2012;26(2):116-122.
https://doi.org/10.3341/kjo.2012.26.2.116

24. Козлова И.В. Цветовое допплеровское картирование в системе методов оценки кровоснабжения зрительного нерва у пациентов с глаукомой. *Глаукома.* 2008;(4):69-73.
Kozlova IV. Color doppler imaging in the system of methods of evaluation of the optic nerve head in patients with glaucoma. *Glaukoma.* 2008;(4):69-73. (In Russ.).

25. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Трубилина А.В., Фомин А.В. ОКТ-ангиография и цветовое допплеровское картирование в исследовании гемоперфузии сетчатки и зрительного нерва при глаукоме. *Офтальмология.* 2016;13(2):102-110.
Kurysheva NI, Maslova EV, Trubilina AV, Fomin AV. OCT angiography and color doppler imaging in the study of hemoperfusion in the retina and optic nerve in POAG. *Oftal'mologija.* 2016;13(2):102-110. (In Russ.).
https://doi.org/10.18008/1816-5095-2016-2-102-110

26. Харлап С.И., Козлова И.В., Вашкулатова Э.А. Диагностика нарушений кровообращения в зрительном нерве при первичной открытоугольной глаукоме. Сообщение 2. Новые технологии визуализации и оценки состояния системы кровообращения в головке зрительного нерва. *Вестник офтальмологии.* 2009;125(6):59-62.
Harlap SI, Kozlova IV, Vashkulatova JeA. Diagnosis of circulatory disorders in the optic nerve in primary open-angle glaucoma. Communication 2. New technologies for the imaging and evaluation of the circulatory system in the optic nerve head. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2009;125(6):59-62. (In Russ.).

27. Tiwari US, Singh M, Aishwarya A, Gupta A, Chhabra K. Comparison of flow velocity in ophthalmic artery between glaucomatous and normal subjects. *Rom J Ophthalmol.* 2019;63(4):346-353.

28. Magureanu M, Stanila A, Bunescu LV, Armeanu C. Color Doppler imaging of the retrobulbar circulation in progressive glaucoma optic neuropathy. *Rom J Ophthalmol.* 2016;60(4):237-248.

29. Alp MN, Aksay S, Tola M, Atıseven M, Olçer T, Kural G. Color Doppler examination of early and late orbital hemodynamic changes in eyes with eyelid edema due to blunt trauma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(2):242-245.
https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.2005.00572.x

30. Гундорова Р.А., Алексеева И.Б., Косакян С.М., Харлап С.И. Состояние кровообращения глазного яблока в раннем постконтузионном периоде по результатам цветового допплеровского картирования. Вестник *офтальмологии.* 2006;122(6):26-29.

Gundorova RA, Alekseeva IB, Kosakjan SM, Harlap SI. Early postcontusion eyeball circulation as evidenced by color doppler mapping. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2006;122(6):26-29. (In Russ.).

31. Obuchowska I, Ustymowicz A. Blood flow disturbances in the central retinal artery in patients with bilateral optic disc drusen. *Sci Rep.* 2020;6; 10(1):11111.
https://doi.org/10.1038/s41598-020-68090-3

32. Шеремет Н.Л., Харлап С.И., Киселева Т.Н., Кравчук Е.А. Друзы диска зрительного нерва. Сообщение 2. Роль в этиопатогенезе оптической нейропатии. *Вестник офтальмологии.* 2010;126(2):11-15.
Sheremet NL, Harlap SI, Kiseleva TN, Kravchuk EA. Optic disc drusen. Communication 2. Their role in the etiopathogenesis of optic neuropathy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2010;126(2):11-15. (In Russ.).

33. Čmelo J, Valašková J, Krásnik V. The optic nerve drusen and haemodynamics. *Cesk Slov Oftalmol.* 2019;75(5):252-256.
https://doi.org/10.31348/2019/5/2

34. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, Tan O, Lombardi L, Baumann B, Lu CD, Choi W, Fujimoto JG, Huang D. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express.* 2012;3:3127-3137.
https://doi.org/10.1364/BOE.3.003127

35. Иойлева Е.Э, Кривошеева М.С., Андрусякова Е.П. Параметры ОКТ-ангиографии макулярной зоны сетчатки и диска зрительного нерва у здоровых лиц молодого возраста. *Российская детская офтальмология.* 2019;(3):38-42.
Iojleva EJe, Krivosheeva MS, Andrusjakova EP. OCT-angiography parameters of the macular area of the retina and optic nerve in healthy young people. *Rossijskaja detskaja oftal'mologija.* 2019;(3):38-42. (In Russ.).
https://doi.org/10.25276/2307-6658-2019-3-38-42

36. Стоюхина А.С., Будзинская М.В., Стоюхин С.Г., Асламазова А.Э. Оптическая когерентная томография-ангиография в офтальмоонкологии. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(1):104-111.
Stojuhina AS, Budzinskaja MV, Stojuhin SG, Aslamazova AJe. Optical coherence tomography angiography in ophthalmic oncology. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2019;135(1):104-111. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2019135011104

37. Курышева Н.И. ОКТ-ангиография и ее роль в исследовании ретинальной микроциркуляции при глаукоме (часть вторая). *Российский офтальмологический журнал.* 2018;11(3):95-100.
Kurysheva NI. OCT angiography and its role in the study of retinal microcirculation in glaucoma (part two). *Rossijskij oftal'mologicheskij zhurnal.* 2018;11(3):95-100. (In Russ.).
https://doi.org/10.21516/2072-0076-2018-11-3-95-100

38. Патент РФ на изобретение №2713832/07.02.2020. Бюл. №4. Левченко О.В., Гаврилова Н.А., Каландари А.А., Григорьев А.Ю., Гаджиева Н.С., Тищенко О.Е., Кутровская Н.Ю., Кузьмина А.В., Зиновьева А.В. *Способ диагностики компрессионной оптической нейропатии при патологии хиазмально-селлярной области.* Ссылка активна на 20.07.21.
Patent RF na izobretenie No. 2713832/07.02.2020. Byul. №4. Levchenko OV, Gavrilova NA, Kalandari AA, Grigor'ev AJu, Gadzhieva NS, Tishhenko OE, Kutrovskaja NJu, Kuz'mina AV, Zinov'eva AV. *Method for diagnosing compression optical neuropathy in the pathology of the chiasmo-sellar region.* Accessed 20.07.21. (In Russ.).
https://eyepress.ru/article.aspx?42183

39. Шеремет Н.Л., Шмелькова М.С., Андреева Н.А., Жоржоладзе Н.В., Фомин А.В., Крылова Т.Д., Цыганкова П.Г. Особенности микрососудистых изменений сетчатки и зрительного нерва у пациентов с наследственной оптической нейропатией по данным оптической когерентной томографии-ангиографии. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(4): 171-182.
Sheremet NL, Shmel'kova MS, Andreeva NA, Zhorzholadze NV, Fomin AV, Krylova TD, Cygankova PG. Characteristics of changes in retinal and optic nerve microvascularisature in Leber hereditary optic neuropathy patients seen with optical coherence tomography angiography. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2020;136(4):171-182. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/oftalma2020136042171

40. Iorga RE, Moraru A, Ozturk MR, Costin D. The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies. *Rom J Ophthalmol.* 2018;62(1):3-14.

41. Liu J, Chen C. Peripapillary and Macular Flow Changes in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy (NAION) by Optical Coherence Tomography Angiography (OCT-A). *J Ophthalmol.* 2020;2020:3010631.
https://doi.org/10.1155/2020/3010631

42. Hata M, Oishi A, Muraoka Y, Miyamoto K, Kawai K, Yokota S, Fujimoto M, Miyata M, Yoshimura N. Structural and functional analyses in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: optical coherence tomography angiography study. *J Neuroophthalmol.* 2017;37(2):140-148.
https://doi.org/10.1097/WNO.0000000000000470

43. Ling L, Ji K. Optical Coherence Tomography Angiography Assessment of the Peripapillary Vessel Density and Structure in Patients with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Meta-Analysis. *BioMed Res Int.* 2020;2020:1359120.
https://doi.org/10.1155/2020/1359120

44. Sharma S, Ang M, Najjar RP, Sng C, Cheung CY, Rukmini AV, Schmetterer L, Milea D. Optical coherence tomography angiography in acute non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2017;101:1045-1051.
https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309245

45. Pierro L, Arrigo A, Aragona E, Cavalleri M, Bandello F. Vessel Density and Vessel Tortuosity Quantitative Analysis of Arteritic and Non-arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathies: An Optical Coherence Tomography Angiography Study. *J Clin Med.* 2020;12:9(4):1094.
https://doi.org/10.3390/jcm9041094

46. Liu CH, Kao LY, Sun MH, Wu WC, Chen HS. Retinal Vessel Density in Optical Coherence Tomography Angiography in Optic Atrophy after Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Ophthalmol.* 2017;2017: 9632647.
https://doi.org/10.1155/2017/9632647

47. Higashiyama T, Ichiyama Y, Muraki S, Nishida Y, Ohji M. Optical Coherence Tomography Angiography in a Patient with Optic Atrophy After Nonarteritic Anterior Ischaemic Optic Neuropathy. *Neuroophthalmology.* 2016; 40(3):146-149.
https://doi.org/10.3109/01658107.2016.1162174

48. Balducci N, Cascavilla ML, Ciardella A, Morgia CL, Triolo G, Parisi V, Bandello F, Sadun AA, Carelli V, Barboni P. Peripapillary vessel density changes in Leber's hereditary optic neuropathy: a new biomarker. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(9):1055-1062.
https://doi.org/10.1111/ceo.13326

49. Kızıltunç PB, Bilen FT, Atilla H. Optical Coherence Tomography Angiography Findings in Long-Term Follow-up of Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Report of Two Cases. *Turk J Ophthalmol.* 2020;50:313-316.
https://doi.org/10.4274/tjo.galenos.2020.86300

50. Александров А.А., Азнабаев Б.М., Мухамадеев Т.Р., Загидуллина А.Ш., Дибаев Т.И. ОКТ-ангиография: количественная и качественная оценка микрососудистого русла заднего сегмента глаза. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2015;15(3):4-9.
Aleksandrov AA, Aznabaev BM, Muhamadeev TR, Zagidullina ASh, Dibaev TI. Quantitative and qualitative evaluation of microcirculatory blood vessels of the posterior segment using oct angiography. *Kataraktal'naja i refrakcionnaja hirurgija.* 2015;15(3):4-9. (In Russ.).

51. Jia Y, Wei E, Wang X, Zhang X, Morrison JC, Parikh M, Lombardi LH, Gattey DM, Armour RL, Edmunds B, Kraus MF, Fujimoto JG, Huang D. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology.* 2014;121(7):1322-1332.
https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.021

52. Lešťák J, Fûs M, Benda A, Marešová K. OCT Angiography and doppler sonography in normal-tension glaucoma. *Česk Slov Oftalmol.* 2020;76(3):120-123.
https://doi.org/10.31348/2020/20

53. Ciesielski M, Rakowicz P, Marcin S. Immediate effects of smoking on optic nerve and macular perfusion measured by optical coherence tomography angiography. *Sci Rep.* 2019;9(1):10161.
https://doi.org/10.1038/s41598-019-46746-z

54. Курышева Н.И., Маслова Е.В., Паршунина О.А., Ардженишвили Т.Д., Трубилина А.В., Фомин А.В. Оптическая когерентная томография с функцией ангиографии и ультразвуковая допплерография в диагностике глаукомы. *Новости глаукомы.* 2016;1(37):137-140.
Kurysheva NI, Maslova EV, Parshunina OA, Ardzhenishvili TD, Trubilina AV, Fomin AV. Optical coherence tomography angiography and color doppler imaging in glaucoma diagnostics. *Novosti glaukomy.* 2016;1(37):137-140. (In Russ.).

55. Маслова Е.В. *Исследование роли и места ОКТ-ангиографии в диагностике глаукомы.* 2016. Ссылка активна на 20.07.21.
Maslova EV. *Issledovanie roli i mesta OKT-angiografii v diagnostike glaukomy [Investigation of the role and place of OCT angiography in the diagnosis of glaucoma].* 2016. Accessed 20.07.21. (In Russ.).
https://viewer.rusneb.ru/ru/rsl01006661842?page=1&rotate=0&theme=white

Поступила 29.07.2021
Received 29.07.2021
Принята к печати 14.11.2021
Accepted 14.11.2021

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 140-148
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031140

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 140-148
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031140

Долгосрочные результаты анти-VEGF-терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки

© Е.А. ДРОЗДОВА

ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

РЕЗЮМЕ

Антиангиогенная (анти-VEGF) терапия на сегодняшний день является стандартом в лечении многих сосудистых заболеваний сетчатки, в том числе макулярного отека вследствие окклюзии вен сетчатки (ОВС). Собрана большая доказательная база, состоящая из рандомизированных клинических исследований, в которых анти-VEGF-терапия продемонстрировала существенное преимущество перед лазерной коагуляцией и применением плацебо у пациентов с ОВС. Однако в повседневной клинической практике не всегда удается получить результаты, сопоставимые с данными рандомизированных клинических исследований. В данной обзорной статье проведен разбор актуальных исследований реальной клинической практики. На основании результатов исследований рутинной практики были выделены ключевые аспекты антиангиогенной терапии, которые могут позволить максимизировать результаты лечения для пациентов с ОВС. Дополнительно были рассмотрены прогностические факторы исходов терапии и влияние анти-VEGF-терапии на развитие неоваскулярных осложнений у пациентов с ишемической ОВС.

Ключевые слова: *анти-VEGF-терапия, макулярный отек, окклюзия вен сетчатки, реальная клиническая практика, афлиберцепт, ранибизумаб.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ:
Дроздова Е.А. — e-mail: dhelena2006@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1799-211X
Автор, ответственный за переписку: Дроздова Е.А. — e-mail: dhelena2006@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Дроздова Е.А. Долгосрочные результаты анти-VEGF-терапии макулярного отека при окклюзии вен сетчатки. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):140–148. https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031140

Long-term outcomes of anti-VEGF therapy for macular edema in retinal vein occlusion

© E.A. DROZDOVA

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia

ABSTRACT

Antiangiogenic therapy (anti-VEGF) is the standard in the treatment of many retinal vascular diseases, including macular edema associated with retinal vein occlusion (RVO). A large evidentiary basis has been collected, consisting of randomized clinical trials in which anti-VEGF therapy demonstrated a significant advantage over laser photocoagulation and placebo in patients with RVO. However, in everyday clinical practice the results are not always comparable to randomized clinical trials. This review presents an analysis of the current studies based on actual clinical practice. Their results helped identify the main aspects of antiangiogenic therapy that could improve the treatment outcomes for patients with RVO. Additionally, the article discusses the predictive factors for therapy outcomes and the effect of anti-VEGF therapy on the development of neovascular complications in patients with ischemic RVO.

Keywords: *anti-VEGF therapy, macular edema, retinal vein occlusion, real-life practice, aflibercept, ranibizumab.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:
Drozdova E.A. — e-mail: dhelena2006@yandex.ru; https://orcid.org/0000-0002-1799-211X
Corresponding author: Drozdova E.A. — e-mail: dhelena2006@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Drozdova EA. Long-term outcomes of anti-VEGF therapy for macular edema in retinal vein occlusion. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):140–148. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031140

Сосудистые заболевания сетчатки относятся к числу серьезных проблем офтальмологии ввиду значимой, порой необратимой потери зрения. По частоте встречаемости окклюзии вен сетчатки (ОВС) занимают второе место после диабетической ретинопатии [1]. Снижение и потеря центрального зре-

ния обусловлены как развитием макулярного отека (МО), так и ишемией сетчатки, в результате которой запускается процесс неоваскулогенеза и развивается целый ряд осложнений. Основная роль в развитии МО и неоваскулярных осложнений принадлежит фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF), который вырабатывается ишемизированной сетчаткой и приводит к повышению проницаемости сосудов, вазодилатации и запускает неоангиогенез [2].

В связи с этим, согласно Европейским клиническим рекомендациям 2019 г., современным стандартом лечения большинства пациентов с ОВС является интравитреальное введение (ИВВ) антивазопролиферативных препаратов. В качестве второй линии терапии рекомендуется применять глюкокортикоиды [3].

Эффективность применения анти-VEGF-препаратов в лечении МО доказана на основании многоцентровых рандомизированных клинических исследований, в том числе BRAVO и CRUISE, COPERNICUS, GALILEO и VIBRANT [4—8]. Однако наибольший интерес представляют долгосрочные результаты лечения. По данным исследования HORIZON, для стабилизации эффекта на 2-м году лечения пациентам с окклюзией центральной вены сетчатки (ОЦВС) потребовалось в среднем 3,5 инъекции, при окклюзии ветвей центральной вены сетчатки (ОВЦВС) — 2,1 инъекции ранибизумаба в режиме «по необходимости» [9]. При продолжении лечения у этих пациентов (исследование RETAIN) инъекции выполнялись «по необходимости» в течение 3—4 лет; у 80% пациентов с ОВЦВС и 64% — с ОЦВС удалось сохранить зрение более 20/40 (0,5 по Снеллену) [10].

Несмотря на значимость сведений, полученных в клинических исследованиях, реальные клинические результаты нередко отличаются, что связано как со временем постановки диагноза и начала терапии, так и с разнородностью группы пациентов и наличием у них сопутствующей патологии, изменениями в сроках наблюдения и режимах терапии, меньшим количеством инъекций, а также нередкой сменой препаратов на протяжении нескольких лет лечения [11, 12]. В связи с этим особый интерес представляют наблюдения из реальной практики.

В настоящее время доказано, что раннее начало терапии МО способствует более высоким функциональным результатам, однако неясно, существует ли необходимость назначать лечение при позднем обращении пациентов. На основании анализа публикаций установлено, что различия в среднем сроке от постановки диагноза до первой инъекции в разных странах варьируют от 1 дня в Канаде до 41 дня в России, что можно объяснить глобальными различиями в системе здравоохранения, доступе к медицинской помощи, особенностями страхования и другими административными процессами [13].

Первые результаты эффективности анти-VEGF-препаратов исследовались у пациентов с разным сроком давности наличия МО. По дизайну исследований BRAVO и CRUISE перед выполнением инъекции пациентам проводили детальное обследование в течение 28 дней, и по критериям включения общая продолжительность наличия МО достигала 12 мес от начала появления симптомов. В исследования COPERNICUS и GALILEO были включены пациенты с ОВС, диагностированными в течение 9 мес, тем не менее большинство (71,2%) участников исследования CRUISE имели продолжительность МО менее 3 мес, и примерно 55% участников исследований COPERNICUS и GALILEO — менее 2 мес. На основании данных первых клинических исследований доказано, что задержка в начале лечения более 6 мес приводит к меньшему повышению зрения и у меньшего процента пациентов, чем более раннее начало ИВВ анти-VEGF-препаратов [14]. Убедительным доказательством негативного влияния позднего начала лечения на функциональный результат является оценка лиц из группы контроля, получавших в первые 6 мес имитацию инъекции, а позже — анти-VEGF-препарат, у которых прибавка остроты зрения была значимо меньше в сравнении с основной группой [6, 15]. Длительное существование и рецидивы МО приводят к необратимым изменениям пигментного эпителия и нейроэпителия сетчатки, что не позволяет в последующем получить значимую прибавку зрения. Еще одним доказательством в пользу раннего проведения анти-VEGF-терапии служит исследование, проведенное Y. Liu и соавт., где было показано, что применение анти-VEGF-препаратов может предотвращать закупорку просвета сосудов, вызванную лейкостазом из-за повышенной концентрации VEGF, что может сохранить перфузию сетчатки [16]. В клинических исследованиях VIBRANT и COPERNICUS также установлено, что применение афлиберцепта способствует улучшению статуса перфузии сетчатки [6, 8].

В реальной клинической практике за медицинской помощью пациенты обращаются на разных этапах заболевания, в связи с чем отмечается большой разброс значений улучшения остроты зрения. В исследовании J. Hsueh и соавторов для оценки влияния сроков начала терапии были выделены три группы пациентов: ⩽28 дней после появления симптомов на начало лечения; >28, но <84 дней; ⩾84 дней. Пациенты получали инъекции бевацизумаба, ранибизумаба и афлиберцепта в различных схемах лечения по выбору врача, в том числе «по необходимости» или «лечить и увеличивать интервал». Уменьшение центральной толщины сетчатки (ЦТС) через 12 мес наблюдалось во всех группах, однако значительное улучшение максимально корригированной остроты зрения (МКОЗ) было получено только в 1-й и 2-й группах (+19,14 и +21,11 букв ETDRS со-

ответственно; $p \leqslant 0{,}001$), тогда как при задержке лечения на 84 дня и более повышение зрения не достигло статистической значимости (+4,01 букв; $p < 0{,}28$) [17]. По данным отчета K. Spooner и соавторов о 5-летних результатах анти-VEGF-терапии у пациентов с МО при ОВС, среднее изменение МКОЗ составило прирост 9,6±21,6 буквы среди глаз с ОЦВС и 14,2±15,6 буквы среди глаз с ОВЦВС ($p=0{,}001$). Зрение 20/40 или лучше было достигнуто у 65% пациентов [12].

Однако при интерпретации функциональных результатов исследований стоит учитывать показатели исходной МКОЗ и так называемый эффект потолка, при котором у пациентов с исходно лучшей остротой зрения на фоне терапии наблюдается меньшая ее прибавка по сравнению с пациентами с худшей исходной МКОЗ. Тем не менее у пациентов с лучшей исходной МКОЗ к концу терапии финальная МКОЗ достигает больших значений, чем у пациентов с исходно низкой МКОЗ [18].

Показательными являются результаты 5-летнего проспективного многоцентрового наблюдательного открытого исследования LUMINOUS, проведенного в условиях реальной клинической практики для оценки долгосрочной эффективности и безопасности лечения препаратом ранибизумаб 0,5 мг при различных патологиях сетчатки. В результате было доказано, что более значимый прирост МКОЗ был получен у пациентов с низким исходным уровнем зрения и пациентов, которые получили большее количество инъекций. Прирост МКОЗ у пациентов с ОВЦВС, получивших 6—11 инъекций, составлял 13,6±20,16 буквы ETDRS, у получивших 2—5 инъекций — 11,7±15,43 буквы, и минимальное улучшение МКОЗ было у пациентов, получивших одну инъекцию (+3,6±13,72 буквы) [13, 19].

Важность проведения не менее трех загрузочных инъекций и соблюдения режима терапии

Проведение не менее трех загрузочных ежемесячных инъекций является неотъемлемой частью антиангиогенной терапии. По данным исследования LUMINOUS, у пациентов, которые получили три ежемесячные инъекции, наблюдалась большая прибавка МКОЗ по сравнению с пациентами без проведения загрузочной фазы (+14,4 и +7,3 буквы соответственно). Результаты данного исследования в очередной раз доказали, что важным условием повышения остроты зрения является соблюдение режима минимум трех загрузочных инъекций анти-VEGF-препаратов [13]. С другой стороны, судя по актуальным данным публикаций реальной клинической практики, проведение не менее трех загрузочных инъекций анти-VEGF-препаратов преимущественно соблюдается, и, более того, недостаточное количество инъекций (менее трех интравитреальных инъекций (ИВИ) анти-VEGF-препарата в 1-й год лечения) служит критерием исключения из исследования [20].

Выбор оптимального режима анти-VEGF-терапии в рутинной практике

Помимо повышения остроты зрения в период загрузочной фазы, важным аспектом лечения является удержание достигнутого результата. Для этой цели в настоящее время применяют три основных режима анти-VEGF-терапии: фиксированный, «по потребности» (Pro Re Nata, PRN) и «лечить и увеличивать интервал» (Treat and Extend, T&E). Фиксированный режим характеризуется проведением ИВИ через равные промежутки времени вне зависимости от активности заболевания. В число преимуществ входят регулярный график проведения инъекций, достижение максимального и устойчивого результата терапии. Однако существует ряд недостатков, которые ограничивают применение данного режима в рутинной практике врача ввиду необходимости частого посещения пациентом клиники, более высоких экономических затрат, а также риска недостаточного или избыточного лечения. Режим «по потребности» наиболее часто применяется в реальной практике. Суть данного режима заключается в проведении ИВИ в ответ на функциональные и/или морфологические изменения в глазу, что может способствовать снижению инъекционной нагрузки и индивидуальному подходу к лечению. При этом для своевременного выявления реактивации заболевания требуется ежемесячный мониторинг состояния пациента, а это может привести к увеличению бремени лечения [21, 22]. Несвоевременное обращение пациента с явными признаками ухудшения зрения вследствие рецидива МО является одной из причин необратимой потери ранее достигнутого функционального результата. По данным анализа наблюдательного исследования CAPTURE, в котором оценивалась эффективность ранибизумаба в лечении МО у пациентов с ОВС в долгосрочной перспективе (среднее время наблюдения — 58 мес при ОВЦВС и 78 мес при ОЦВС), было обнаружено существенное снижение МКОЗ от максимального значения к финальному визиту. В среднем разница между максимальным и финальным значениями МКОЗ составила 13 букв у пациентов ОВЦВС и 22 буквы для ОЦВС. По мнению авторов, значимое снижение зрения за период лечения можно объяснить использованием преимущественно режима «по необходимости» и пропуском мониторинговых визитов в клинику, что уллинило период рецидива МО [23].

В связи с этим с целью предотвращения рецидивов МО в настоящее время более предпочтительным является применение режима «лечить и увеличивать интервал». В данном режиме пациентам поэтапно с некоторым шагом изменяют интервал между ИВИ в зависимости от активности заболевания, тем самым подбирая наиболее подходящий межинъекционный интервал для каждого пациента. Преимуществами данного режима являются возможность сохранения достигнутых анатомических и функциональных показателей при снижении количества инъекций, проактивный режим дозирования независимо от наличия отека сетчатки, что делает необязательными мониторинговые визиты между ИВИ и способствует снижению бремени лечения. В качестве недостатка рассматривается сложность выполнения ИВИ при двустороннем заболевании [21, 22]. Примером использования режима «лечить и увеличивать интервал» в условиях реальной практики служит исследование M. Eleftheriadou и соавторов, которое продемонстрировало благоприятные результаты использования афлиберцепта в режиме «лечить и увеличивать интервал» у пациентов с ОЦВС. Так, к концу 1-го года лечения у пациентов наблюдалась прибавка МКОЗ на 15,1±20,2 буквы по шкале ETDRS. Прибавка ⩾10 букв ETDRS наблюдалась у 60,6% пациентов, а прибавка ⩾30 букв ETDRS — у 15,2% пациентов к 52-й неделе лечения [24].

В современной клинической практике на корректность применения рекомендуемых режимов анти-VEGF-терапии оказывают влияние различные внешние факторы: болезнь пациента, финансовые трудности и другие проблемы. Перерывы в лечении могут привести к катастрофическим последствиям для зрения, в том числе в связи с развитием неоваскулярных осложнений. По данным K. Yang и соавторов, значимое влияние на результаты лечения МО при ОВС оказала пандемия COVID-19 [25].

Попытки уменьшить потребность во введении антивазопролиферативных препаратов путем дополнительной лазерной коагуляции ишемических зон, в том числе на периферии сетчатки, не всегда приводят к предотвращению рецидивов МО [26, 27].

Как долго лечить?

В связи с вышесказанным у практического врача закономерно возникает вопрос: «Как долго лечить пациента с МО при ОВС?». В исследовании RETAIN продемонстрировано, что для контроля МО 50% пациентов с ОВЦВС и 56% — с ОЦВС через 4 года от начала лечения нуждаются в продолжении инъекций ранибизумаба [10]. Предполагается, что при затухании эффекта ИВВ наблюдается явление «отскока» в виде рецидива МО, превышающего исходное значение. Исследования показали, что это происходит примерно у 10% пациентов с ОВС при лечении либо анти-VEGF-агентами, либо имплантатом дексаметазона [28].

Одним из наиболее продолжительных исследований в реальной клинической практике является австралийское исследование K. Spooner и соавторов, продолжавшееся до 8 лет. Это исследование продемонстрировало, что выполнение трех загрузочных инъекций анти-VEGF-препарата и дальнейшее длительное лечение с использованием индивидуального режима, по типу режима «лечить и увеличивать интервал», эффективно улучшает и поддерживает зрительные и анатомические результаты. Через 8 лет терапии в 70% глаз ОВЦВС и 30% глаз ОЦВС достигнуто зрение 20/40 или лучше, что сопоставимо с данными исследования RETAIN и исследованием ОВС, проведенным I. Chatziralli и соавторами, где 76% глаз с ОВЦВС и 32% — с ОЦВС достигли МКОЗ 20/40 или выше [10, 20, 29]. Следовательно, лучший контроль заболевания и меньшее колебание ЦТС в долгосрочной перспективе могут привести к меньшей деградации фоторецепторов.

Различие доступных анти-VEGF-препаратов в лечении окклюзии вен сетчатки

До настоящего времени продолжается дискуссия о различиях в эффективности непосредственно анти-VEGF-препаратов. На данный момент на территории Российской Федерации зарегистрированы два анти-VEGF-препарата для терапии МО вследствие ОВС — афлиберцепт и ранибизумаб [30, 31]. В число важных различий входит механизм действия препаратов. Афлиберцепт за счет наличия в своей структуре доменов двух рецепторов к VEGF способен связывать, помимо VEGF-A, плацентарный фактор роста (placental growth factor, PLGF), уровень которого также повышается в ответ на развитие ишемии сетчатки у пациентов с ОЦВС и ОВЦВС. Еще одним преимуществом афлиберцепта считается более высокая аффинность к VEGF-A [32, 33]. Афлиберцепт благодаря своему механизму действия, а также увеличенному времени полувыведения из стекловидного тела обладает более продолжительным временем активности. В 6-месячном проспективном исследовании Y. Saishin и соавторов было обнаружено, что у большего числа пациентов, получавших афлиберцепт, наблюдалось снижение концентрации VEGF ниже уровня определения в водянистой влаге на протяжении 2 мес при режиме дозирования 1 раз в 8 нед (Q8), по сравнению с ранибизумабом в идентичном режиме [34]. В сравнительном международном многоцентровом ретроспективном исследовании A. Hunt и соавторов по оценке эффективности ранибизумаба и афлиберцепта в течение 12 мес у пациентов с МО при ОВЦВС получены положительные результаты

применения обоих препаратов. При этом переключение лечения с ранибизумаба потребовалось 23% пациентов, а с афлиберцепта — лишь 11%. Что касается анатомических результатов, у пациентов, которым вводили афлиберцепт, наблюдалось более выраженное уменьшение ЦТС по сравнению с пациентами, получавшими ранибизумаб (–170 и –147 мкм соответственно; p=0,001) [35]. Если сравнивать ранибизумаб и афлиберцепт в режиме терапии «лечить и увеличивать интервал», то, согласно исследованию M. Casselholm de Salles и соавторов, к концу 18-го месяца лечения у пациентов с ОЦВС наблюдалась значимая прибавка МКОЗ, которая была сопоставима между группами (+20,0 и +22,4 буквы соответственно). Однако было отмечено расхождение в количестве ИВИ. Так, за 18 мес в группе афлиберцепта пациенты в среднем получили на 3,5 инъекции меньше, чем в группе ранибизумаба (10,9 ИВИ афлиберцепта и 14,4 ИВИ ранибизумаба; p<0,0017). Данное исследование может служить дополнительным доказательством более длительной активности афлиберцепта по сравнению с ранибизумабом [36]. Также отмечено, что при лечении пациентов с недостаточным ответом на терапию бевацизумабом или ранибизумабом переключение на афлиберцепт улучшало анатомические и функциональные результаты, включая субъективное улучшение качества жизни пациентов, связанного со зрением [37].

Роль стероидных препаратов в лечении окклюзии вен сетчатки

Применение анти-VEGF-препаратов в качестве первой линии терапии МО при ОВС поддерживается большинством специалистов. Однако вопрос первого выбора препарата до настоящего времени остается дискуссионным. При исследовании механизмов развития МО неоспоримо доказана ведущая роль повышения содержания VEGF-A в ткани сетчатки и стекловидном теле, коррелирующая с площадью ишемии сетчатки [38—40]. Известно, что VEGF-A наряду с другими факторами имеет ведущее значение в увеличении проницаемости эндотелия капилляров и пролиферации сосудистого эндотелия по краю зон ишемии. Помимо VEGF-A, при ишемических поражениях сетчатки повышаются уровни и других факторов, в том числе провоспалительных цитокинов, таких как молекула клеточной адгезии 1-го типа (ICAM-1), моноцитарный хемотаксический фактор-1 (MCP-1), интерлейкин-6 (ИЛ-6), ИЛ-8 [41]. Применение глюкокортикоидов направлено на подавление данных мишеней, вовлеченных в патологический процесс. На текущий момент существует достаточное количество клинических данных применения глюкокортикоидных препаратов, в частности дексаметазона, у пациентов с МО вследствие ОВС. По данным исследований COMRADE, при лечении МО при ОВЦВС и ОЦВС повышение МКОЗ от исходного уровня через 3 мес терапии значительно выше при ИВВ ранибизумаба 0,5 мг в сравнении с имплантатом дексаметазона 0,7 мг [42]. Сопоставимые результаты были получены в проспективном исследовании COMO, в котором у пациентов с ОВЦВС, получавших ранибизумаб, отмечалось существенно большее увеличение МКОЗ в сравнении с имплантатом дексаметазона за 12 мес лечения [43]. Помимо этого, было показано, что применение дексаметазона приводит к большему колебанию средней ЦТС при замерах в декретированные сроки [42—44]. В реальной клинической практике у 50% пациентов с ОВС для лечения рецидивирующего МО повторная имплантация дексаметазона требовалась уже через 16 нед или ранее [45].

В российских публикациях представлены результаты исследований в реальной клинической практике на небольших группах пациентов со средней продолжительностью наблюдения около 12 мес, что не позволяет достоверно оценить сравнительную эффективность препаратов [46, 47]. На основании ретроспективного исследования сравнительной эффективности лечения МО при ОВС у 492 пациентов продолжительностью более 3 лет M. de Salles и D. Epstein показано, что функциональный и анатомический ответ был лучше у пациентов, получавших анти-VEGF-препараты (афлиберцепт или ранибизумаб), по сравнению с пациентами, получавшими имплантат дексаметазона. В частности, у пациентов с ОВЦВС при введении анти-VEGF-препаратов прирост МКОЗ составил 9,8±20,4 буквы по шкале ETDRS, а при применении дексаметазона потеря МКОЗ составляла 2,1±23,4 буквы (p<0,05). У пациентов с ОЦВС, получивших анти-VEGF-препараты, МКОЗ улучшилась на 0,2±27,6 буквы, а применение имплантата дексаметазона привело к потере 9,7±3,6 буквы (p=0,11). По данным оптической когерентной томографии (ОКТ), ЦТС в среднем уменьшилась до 322±174 мкм при анти-VEGF-терапии в сравнении с 398±174 мкм у пациентов, получивших имплантат дексаметазона (p<0,05) [28]. В исследовании R. Gale и соавторов представлены результаты лечения 5661 пациента с ОВЦВС в реальной практике, также доказывающие преимущество анти-VEGF-препаратов над глюкокортикоидами и лазерной коагуляцией в макуле в отношении достижения более значимого и стойкого повышения зрения [48]. Меньший прирост остроты зрения при введении имплантата дексаметазона может быть обусловлен несколькими причинами, такими как прогрессирующая катаракта у факичных пациентов и нестабильный анатомический результат [28].

В связи с вышесказанным в настоящее время глюкокортикоиды рассматриваются как препараты второго уровня выбора в терапии МО, при этом пе-

реход к стероиду рекомендован в случае отсутствия ответа на лечение после 3—6 инъекций анти-VEGF-препаратов [3]. В то же время у пациентов с наличием в анамнезе перенесенного инсульта, транзиторной ишемической атаки или инфаркта миокарда в течение последних 6 мес применение этих препаратов не рекомендуется вследствие развития возможных системных эффектов [3, 30, 31]. Особую группу пациентов также составляют беременные и кормящие женщины, поскольку анти-VEGF-препараты обладают потенциальным тератогенным и эмбриотоксическим действием [30, 31]. У этих категорий пациентов при развитии МО на фоне ОВС препаратом первого выбора является имплантат дексаметазона (Озурдекс) по согласованию данной терапии со смежными специалистами [3].

Прогностические факторы исходов на фоне анти-VEGF-терапии

В настоящее время представлено достаточно большое количество исследований, посвященных прогнозированию функционального результата при лечении МО при ОВС. К значимым факторам относятся возраст пациента, исходная острота зрения, степень ишемии и морфологические изменения в сетчатке. По данным G. Jaissle и соавторов, чем меньше возраст, тем более значимо повышение МКОЗ: так, при возрасте пациентов до 60 лет через 6 мес лечения было отмечено повышение МКОЗ на три строки (по медиане). Большую роль в ответе на терапию играет и исходная острота зрения. При более низких показателях начальной МКОЗ пациенты демонстрировали ее повышение на две строки, а при более высоком начальном зрении прибавка МКОЗ составляла всего одну строку. Данный факт может свидетельствовать о наличии у пациентов с более высокими начальными показателями так называемого эффекта потолка. Было выявлено различие начальных морфологических параметров между пациентами с относительно низкой и высокой остротой зрения на исходном уровне. В группе пациентов с более низкой первоначальной МКОЗ у большей доли пациентов присутствовали ишемия макулы (32 и 37%) и геморрагии в макуле (10 и 17%). К тому же по данным ОКТ средняя ЦТС была больше у лиц с меньшим исходным зрением (501 и 348 мкм; $p<0,001$) [49].

В исследованиях И.В. Злобина и соавторов показано, что восстановление зрительных функций у пациентов с ОВС определяется исходной площадью неперфузии в макуле по данным ОКТ-ангиографии, состоянием электрической активности нейрорецепторного аппарата сетчатки и изменением уровня факторов роста и других регуляторных молекул во влаге передней камеры [50].

Дискуссионным остается вопрос о целесообразности лечения пациентов с первоначально низкой остротой зрения в результате ишемического поражения сетчатки. Для пациентов с ОЦВС и исходно очень низкой остротой зрения существенную роль играет время от возникновения симптомов до начала анти-VEGF-терапии. Согласно анализу J. Light и соавторов, для данной популяции пациентов была выявлена умеренная обратная корреляция между задержкой терапии от начала симптомов и МКОЗ на 6-м и 12-м месяцах ($r= -0,4617$, $p=0,0078$; $r= -0,513$, $p=0,0062$ соответственно). По данным мультивариантного анализа, с каждым дополнительным днем задержки терапии прибавка МКОЗ к 6-му месяцу уменьшается на 1,02 буквы по шкале ETDRS [51].

При ишемическом типе ОВС, как правило, требуются более частые инъекции, но с меньшим эффектом относительно улучшения зрения и уменьшения ЦТС. Однако при регулярных инъекциях в течение года в этой группе пациентов возможна более поздняя реакция на лечение с повышением МКОЗ [12].

По мнению большинства авторов, помимо остроты зрения, значимым показанием для раннего начала лечения является более высокая частота как неоваскулярных, так и общих осложнений при выполнении первой инъекции позже 30 дней от момента появления симптомов. Обращает на себя внимание проспективное исследование RAVE, в котором изучалось применение анти-VEGF-терапии у пациентов с ОЦВС и высоким риском развития неоваскулярных осложнений. В исследование включались пациенты с тяжелым ишемическим поражением, использованием большого количества критериев ишемического фенотипа и очень низкой остротой зрения (⩽20/200 по Снеллену). Согласно результатам, на фоне терапии ранибизумабом у пациентов наблюдалось умеренное улучшение МКОЗ по шкале ETDRS к 36-му месяцу (+21,4 буквы ETDRS). Так, кумулятивная частота развития любых неоваскулярных осложнений к концу 12-го месяца составила приблизительно 13—14% (примерный расчет на основании графика). За 44 мес неоваскулярные осложнения развились у 50% пациентов. Если рассматривать естественную прогрессию ишемической ОЦВС, то кумулятивная частота случаев неоваскулярной глаукомы достигает максимума в 45% к 7—8-му месяцу. Таким образом, анти-VEGF-терапия позволяла отсрочить наступление неоваскуляризации у пациентов с ишемической формой ОЦВС [52, 53].

Правильному ориентированию врача при выборе режима терапии может помочь определение прогностически значимых исходных морфометрических параметров макулярной зоны, влияющих на рецидивирующее течение МО на фоне ИВВ анти-VEGF-агентов. Достоверными критериями

рецидивирования и слабого ответа на терапию являются данные ОКТ макулярной области: наличие отслойки нейроэпителия, изменение витреомакулярного отношения, альтерация наружной пограничной мембраны, миоидной зоны, эллипсоидной зоны, комплекса пигментный эпителий/мембрана Бруха [54].

Заключение

Обзор данных реальной клинической практики свидетельствует о преимуществах выбора анти-VEGF-препаратов для лечения МО при окклюзии центральной вены сетчатки и ее ветвей для достижения и сохранения более высокой остроты зрения при продолжительности терапии 5 лет и более. Для получения максимального результата рекомендуется раннее начало анти-VEGF-терапии, соблюдение режима трех загрузочных инъекций и продолжение лечения в режиме «лечить и увеличивать интервал» либо в режиме «по необходимости» при регулярном мониторинге и недопущении больших перерывов в лечении. ИВВ анти-VEGF-препаратов в начале терапии более предпочтительно ввиду более значимого подавления активности ангиогенных факторов, более стабильного сохранения улучшений на протяжении лечения и меньшего количества нежелательных явлений.

Конфликт интересов. Публикация при поддержке АО «Байер». Компания «Байер» поддерживала техническую редакцию статьи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Song P, Xu Y, Zha M, Zhang Y, Rudan I. Global epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors. *J Glob Health*. 2019;9(1):010427. https://doi.org/10.7189/jogh.09.010427
2. Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Shapiro H, Rubio RG. Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 2013;120(4):795-802. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.09.032
3. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;242(3):123-162. https://doi.org/10.1159/000502041
4. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.e1. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.022
5. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-1112.e1. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.02.021
6. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept injection for macular edema due to central retinal vein occlusion: two-year results from the COPERNICUS study [published correction appears in Ophthalmology. 2014;121(11):2293]. *Ophthalmology*. 2014;121(7):1414-1420.e1. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.01.027
7. Korobelnik JF, Holz FG, Roider J, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):202-208. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.012
8. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 52-Week Results of the VIBRANT Study. *Ophthalmology*. 2016;123(2):330-336. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.09.035
9. Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: long-term follow-up in the HORIZON trial. *Ophthalmology*. 2012;119(4):802-809. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.12.005
10. Campochiaro PA, Sophie R, Pearlman J, et al. Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study. *Ophthalmology*. 2014;121(1):209-219. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.08.038
11. Kennedy-Martin T, Curtis S, Faries D, Robinson S, Johnston J. A literature review on the representativeness of randomized controlled trial samples and implications for the external validity of trial results. *Trials*. 2015;16:495. https://doi.org/10.1186/s13063-015-1023-4
12. Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, Chang AA. Five-year outcomes of retinal vein occlusion treated with vascular endothelial growth factor inhibitors. *BMJ Open Ophthalmol*. 2019;4(1):e000249. https://doi.org/10.1136/bmjophth-2018-000249
13. Pearce I, Clemens A, Brent MH, Lu L, Gallego-Pinazo R, Minnella AM, et al. Real world outcomes with ranibizumab in branch retinal vein occlusion: The prospective, global, LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020;15(6):e0234739. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0234739
14. Pielen A, Clark WL, Boyer DS, et al. Integrated results from the COPERNICUS and GALILEO studies. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:1533-1540. https://doi.org/10.2147/OPTH.S140665
15. Thach AB, Yau L, Hoang C, Tuomi L. Time to clinically significant visual acuity gains after ranibizumab treatment for retinal vein occlusion: BRAVO and CRUISE trials. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1059-1066. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.11.022
16. Liu Y, Shen J, Fortmann SD, Wang J, Vestweber D, Campochiaro PA. Reversible retinal vessel closure from VEGF-induced leukocyte plugging. *JCI Insight*. 2017;2(18):e95530. https://doi.org/10.1172/jci.insight.95530
17. Hsueh J, Wai KM, Conti FF, Conti TF, Singh RP. Impact of Time to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Intervention on Visual Outcomes for Patients Diagnosed With Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2018;49(11):832-837. https://doi.org/10.3928/23258160-20181101-03
18. Ciulla T, Pollack JS, Williams DF. Visual acuity outcomes and anti-VEGF therapy intensity in macular oedema due to retinal vein occlusion: a real-world analysis of 15 613 patient eyes. *Br J Ophthalmol*. 2021;105(12):1696-1704. Epub 2020 Oct 14. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-317337
19. Lotery A, Clemens A, Tuli R, et al. Effectiveness and safety of ranibizumab in patients with central retinal vein occlusion: results from the real-world, global, LUMINOUS study. *Eye* (Lond). 2021 Jul 29. Online ahead of print. https://doi.org/10.1038/s41433-021-01702-y
20. Spooner KL, Fraser-Bell S, Hong T, Wong JG, Chang AA. Long-term outcomes of anti-VEGF treatment of retinal vein occlusion. *Eye* (Lond). 2021 Jun 11. Online ahead of print. https://doi.org/10.1038/s41433-021-01620-z
21. Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):107-115. Fayzrakhmanov RR. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2018;134(6):107-115. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2018134061107
22. Lanzetta P, Loewenstein A; Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(7):1259-1273. https://doi.org/10.1007/s00417-017-3647-4
23. Iftikhar M, Mir TA, Hafiz G, et al. Loss of Peak Vision in Retinal Vein Occlusion Patients Treated for Macular Edema. *Am J Ophthalmol*. 2019;205:17-26. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2019.03.029

24. Eleftheriadou M, Nicholson L, D'Alonzo G, Addison PKF. Real-Life Evidence for Using a Treat-and-Extend Injection Regime for Patients with Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmol Ther.* 2019;8(2):289-296. https://doi.org/10.1007/s40123-019-0184-8

25. Yang KB, Liu L, Feng H, et al. Outcomes of Eyes Lost to Follow-Up in Patients with Central Retinal Vein Occlusion Who are Receiving Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:489-496. https://doi.org/10.2147/TCRM.S303248

26. Тульцева С.Н., Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А., Овнанян А.Ю. Хатина В.А. Ранибизумаб и лазерная коагуляция сетчатки в терапии ишемической окклюзии ретинальных вен. *Офтальмологические ведомости.* 2015;8(2):11-27.
Tultseva SN, Astakhov YS, Nechiporenko PA, Ovnanyan AY, Khatina VA. Ranibizumab and retinal photocoagulation in the treatment of ischemic retinal vein occlusion. *Ophthalmology Journal = Oftal'mologicheskiye vedomosti.* 2015;8(2):11-27. (In Russ.). https://doi.org/10.17816/OV2015211-27

27. Abri Aghdam K, Reznicek L, Soltan Sanjari M, Klingenstein A, Kernt M, Seidensticker F. Anti-VEGF treatment and peripheral retinal nonperfusion in patients with central retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2017;11:331-336. https://doi.org/10.2147/OPTH.S125486

28. de Salles MC, Epstein D. Real-life study of the use of anti-VEGF therapy versus dexamethasone implant for treatment of macular edema in retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2021;259(9):2653-2660. https://doi.org/10.1007/s00417-021-05146-8

29. Chatziralli I, Theodossiadis G, Chatzirallis A, Parikakis E, Mitropoulos P, Theodossiadis P. RANIBIZUMAB FOR RETINAL VEIN OCCLUSION: Predictive Factors and Long-Term Outcomes in Real-Life Data. *Retina.* 2018;38(3):559-568. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001579

30. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Эйлеа ЛП-003544 от 2020 г.
State register of medicines. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Eylea LP-003544 ot 2020 g. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=9e73411f-469d-4c90-a305-0bb1ec0aefdc&t=

31. Государственный реестр лекарственных средств. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Луцентис ЛСР-004567/08 от 2021 г.
State register of medicines. Instruktsiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata Lucentis LSR-004567/08 ot 2021 g. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=3fd02ed3-e9fc-4835-97a4-56d19b69227c&t=

32. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q, et al. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012;15(2):171-185. https://doi.org/10.1007/s10456-011-9249-6

33. Noma H, Mimura T, Yasuda K, Shimura M. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor signaling and other factors or cytokines in central retinal vein occlusion with macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):1122-1128. https://doi.org/10.1167/iovs.14-15789

34. Saishin Y, Ito Y, Fujikawa M, Sawada T, Ohji M. Comparison between ranibizumab and aflibercept for macular edema associated with central retinal vein occlusion. *Jpn J Ophthalmol.* 2017;61(1):67-73. https://doi.org/10.1007/s10384-016-0476-7

35. Hunt AR, Nguyen V, Creuzot-Garcher CP, et al. Twelve-month outcomes of ranibizumab versus aflibercept for macular oedema in branch retinal vein occlusion: data from the FRB! registry. *Br J Ophthalmol.* 2021;bjophthalmol-2020-318491. Online ahead of print. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-318491

36. Casselholm de Salles M, Amrén U, Kvanta A, Epstein DL. Injection frequency of aflibercept versus ranibizumab in a treat-and-extend regimen for central retinal vein occlusion: A Randomized Clinical Trial. *Retina.* 2019;39(7):1370-1376. https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000002171

37. Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, Chang A. Patient-reported outcomes from a phase IV study of aflibercept in patients with refractory retinal vein occlusions. *Taiwan J Ophthalmol.* 2020;11(3):244-250. https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_19_20

38. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol.* 2005;140(2):256-261. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.03.003

39. Щуко А.Г., Злобин И.В., Юрьева Т.Н., Останин А.А., Черных Е.Р. Дисбаланс внутриглазных цитокинов при окклюзии вен сетчатки и его взаимосвязь с эффективностью антиангиогенной терапии. *Вестник офтальмологии.* 2015;131(2):50-58.
Shchuko AG, Zlobin IV, Yur'eva TN, Ostanin AA, Chernykh ER. Intraocular cytokines imbalance in retinal vein occlusion and its impact on the efficacy of anti-angiogenic therapy. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2015;131(2):50-58. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2015131250-58

40. Дроздова Е.А. Хохлова Д.Ю., Мезенцева Е.А., Никушкина К.В. Исследование системного и локального уровня цитокинов при окклюзии вен сетчатки на фоне антиангиогенной терапии. *Медицинская иммунология.* 2018;20(3):365-372.
Drozdova EA, Khokhlova DYu, Mezentseva EA, Nikushkina KV. Studies of systemic and local cytokine level in retinal vein occlusion associated with antiangiogenic therapy. *Medical Immunology (Russia) = Meditsinskaya immunologiya.* 2018;20(3):365-372. (In Russ.). https://doi.org/10.15789/1563-0625-2018-3-365-372

41. Noma H, Yasuda K, Shimura M. Cytokines and the Pathogenesis of Macular Edema in Branch Retinal Vein Occlusion. *J Ophthalmol.* 2019;2019:5185128. https://doi.org/10.1155/2019/5185128

42. Feltgen N, Hattenbach LO, Bertelmann T, et al. Comparison of ranibizumab versus dexamethasone for macular oedema following retinal vein occlusion: 1-year results of the COMRADE extension study. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(8):933-941. https://doi.org/10.1111/aos.13770

43. Bandello F, Augustin A, Tufail A, Leaback R. A 12-month, multicenter, parallel group comparison of dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab in branch retinal vein occlusion. *Eur J Ophthalmol.* 2018;28(6):697-705. https://doi.org/10.1177/1120672117750058

44. Bandello F, Parravano M, Cavallero E, et al. Prospective evaluation of morphological and functional changes after repeated intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) for retinal vein occlusion. *Ophthalmic Res.* 2015;53(4):207-216. https://doi.org/10.1159/000381187

45. Bezatis A, Spital G, Höhn F, et al. Functional and anatomical results after a single intravitreal Ozurdex injection in retinal vein occlusion: a 6-month follow-up — the SOLO study. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(5):340-347. https://doi.org/10.1111/aos.12020

46. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Гильманшин Т.Р., Гилязова И.И. Влияние интравитреального имплантата с дексаметазоном на параметры фовеолярной зоны при окклюзии центральной вены сетчатки. *Вестник офтальмологии.* 2016;132(2):21-25.
Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR, Gil'manshin TR, Gilyazova II. Foveolar effects of dexamethasone intravitreal implant in central retinal vein occlusion. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2016;132(2):21-25. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2016132221-25

47. Будзинская М.В., Шеланкова А.В., Нуриева Н.М. Оценка эффективности интравитреального введения импланта дексаметазона у пациентов с макулярным отеком вследствие окклюзии ретинальных вен. *Современные технологии в офтальмологии.* 2020;1(32):298-302.
Budzinskaya MV, Shelankova AV, Nuriyeva NM. Evaluation of the effectiveness of intravitreal administration of a dexamethasone implant in patients with macular edema due to retinal vein occlusion. *Sovremennye tekhnologii v oftal'mologii.* 2020;1(32):298-302. (In Russ.). https://doi.org/10.25276/2312-4911-2020-2-298-302

48. Gale R, Pikoula M, Lee AY, et al. Real world evidence on 5661 patients treated for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor, intravitreal dexamethasone or macular laser. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(4):549-554. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2020-315836

49. Jaissle GB, Szurman P, Feltgen N, et al. Predictive factors for functional improvement after intravitreal bevacizumab therapy for macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249(2):183-192. https://doi.org/10.1007/s00417-010-1470-2

50. Злобин И.В., Жукова С.И., Щуко А.Г., Юрьева Т.Н. Комплексная оценка ишемического повреждения сетчатки при окклюзии ретинальных вен. *Вестник офтальмологии.* 2019;135(2):62-69.
Zlobin IV, Zhukova SI, Shchuko AG, Iur'eva TN. Complex assessment of retinal ischemic damage in patients with retinal vein occlusion. *The Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2019;135(2):62-69. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma201913502162

51. Light JG, Tian J, Wenick AS. Outcomes in Retinal Vein Occlusions Presenting with Poor Visual Acuity Treated with Anti-Vascular Endothelial Growth

Factor Therapy: Prognosis and Predictive Factors. *Ophthalmol Retina*. 2021; 5(9):888-900.
https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.11.010

52. Brown DM, Wykoff CC, Wong TP, et al. Ranibizumab in preproliferative (ischemic) central retinal vein occlusion: the rubeosis anti-VEGF (RAVE) trial. *Retina*. 2014;34(9):1728-1735.
https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000000191

53. Hayreh SS. Neovascular glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2007;26(5):470-485.
https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2007.06.001

54. Khokhlova DY, Drozdova EA, Kurysheva NI, Loskutov IA. Optical coherence tomographic patterns in patients with retinal vein occlusion and macular edema treated by ranibizumab: a predictive and personalized approach. *EPMA J*. 2021;12(1):57-66.
https://doi.org/10.1007/s13167-021-00233-6

Поступила 16.03.2022
Received 16.03.2022
Принята к печати 21.04.2022
Accepted 21.04.2022

Вестник офтальмологии
2022, Т. 138, №3, с. 149-152
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031149

Russian Annals of Ophthalmology =
Vestnik Oftal'mologii 2022, vol. 138, №3, pp. 149-152
https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031149

КОММЕНТАРИЙ

Основой селективной кератопластики являются хирургические манипуляции, преследующие своей целью дозированное выделение послойных трансплантатов в роговице донора и реципиента. Особенности некоторых технологий получения трансплантатов послужили основанием для расширения привычных представлений о структуре роговицы. Так, на основе анализа процесса пневмодиссекции стромы роговицы с целью выделения десцеметовой мембраны было высказано предположение о наличии еще одного слоя роговицы, названного предесцеметовым. Цель настоящей дискуссии, к участию в которой мы приглашаем специалистов в области морфологии и роговичной хирургии, — обсуждение вопросов, связанных с анатомической «автономностью» прилежащих к десцеметовой мембране глубоких слоев стромы. Публикуемые в рамках дискуссии материалы не подлежат рецензированию, поэтому мнение редколлегии журнала может не совпадать с мнением автора (авторов) статьи.

Редколлегия журнала «Вестник офтальмологии»

К вопросу о выделении предесцеметового слоя в структуре роговицы

© С.Э. АВЕТИСОВ[1, 2], Г.А. ОСИПЯН[1], А.К. АБУКЕРИМОВА[1]

[1]ФГБНУ «Научно-исследовательский институт глазных болезней», Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Как известно, основой селективной кератопластики являются хирургические манипуляции, преследующие своей целью дозированное выделение послойных трансплантатов в роговице донора и реципиента. Особенности некоторых технологий получения трансплантатов послужили основанием для расширения привычных представлений о структуре роговицы. Так, на основе анализа процесса пневмодиссекции стромы роговицы с целью выделения десцеметовой мембраны было высказано предположение о наличии еще одного слоя роговицы, названного предесцеметовым. В работе в дискуссионном плане обсуждается вопрос целесообразности выделения предесцеметового слоя с позиций структурно-функциональной и хирургической анатомии.

Ключевые слова: *роговица, строма, предесцеметовый слой, десцеметова мембрана.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Аветисов С.Э. — https://orcid.org/0000-0001-7115-4275
Осипян Г.А. — https://orcid.org/0000-0002-1056-4331
Абукеримова А.К. — https://orcid.org/0000-0002-2245-6346
Автор, ответственный за переписку: Абукеримова А.К. — e-mail: asiat.abukerimova@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Аветисов С.Э., Осипян Г.А., Абукеримова А.К. К вопросу о выделении предесцеметового слоя в структуре роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(3):149–152. https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031149

On the issue of allocating the pre-Descemet's layer in the corneal structure

© S.E. AVETISOV[1, 2], G.A. OSIPYAN[1], A.K. ABUKERIMOVA[1]

[1]Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russia;
[2]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

ABSTRACT

Selective keratoplasty is known to be based on surgical manipulations aimed at dosed isolation of layered grafts in the corneas of the donor and the recipient. Some technological features of obtaining transplants have served as the basis for expanding the understanding of the corneal structure. Thus, analysis of the process of corneal stroma pneumodissection for isolation of the Descemet's membrane led to a suggestion that there was another layer in the cornea, it was designated as the pre-Descemet's layer. This article discusses the practicability of separating the pre-Descemet's layer from the perspective of structural, functional and surgical anatomy.

Keywords: *cornea, pre-Descemet's layer, stroma, Descemet's membrane.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Avetisov S.E. — https://orcid.org/0000-0001-7115-4275
Osipyan G.A. — https://orcid.org/0000-0002-1056-4331
Abukerimova A.K. — https://orcid.org/0000-0002-2245-6346
Corresponding author: Abukerimova A.K. — e-mail: asiat.abukerimova@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Avetisov SE, Osipyan GA, Abukerimova AK. On the issue of allocating the pre-Descemet's layer in the corneal structure. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii.* 2022;138(3):149–152. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/oftalma2022138031149

Согласно классическим представлениям, в роговице выделяют пять слоев: передний эпителий, боуменову мембрану, строму, десцеметову мембрану (ДМ) и задний эпителий. В основу этого деления заложен структурно-функциональный принцип, учитывающий, с одной стороны, особенности строения, а с другой — функциональную направленность каждого слоя [1].

Основные функции располагающегося на базальной мембране переднего многослойного эпителия толщиной около 50 мкм связаны с «внешним питанием» роговицы за счет контакта со слезой и воздухом, а также поддержкой оптической регулярности передней поверхности роговицы. Состоящая из более тонких, по сравнению со стромой роговицы, коллагеновых фибрилл, тонкая (10—12 мкм) боуменова мембрана в основном обеспечивает каркасную функцию. Богато иннервированная чувствительными нервными волокнами (глазная ветвь тройничного нерва) строма — основной слой роговицы толщиной около 500 мкм, прозрачность которого зависит от упорядоченного расположения коллагеновых фибрилл I и V типов. Состоящая из коллагеновых фибрилл IV и в основном VIII типа ДМ толщиной до 10 мкм является базальной структурой для препятствующего излишней гидратации стромы однослойного заднего эпителия (эндотелия) роговицы. Таким образом, являясь прозрачной частью фиброзной оболочки, обладая определенными биомеханическими свойствами и богатой чувствительной иннервацией, в целом роговица обеспечивает возможность светопроведения и выполняет защитную функцию.

В 2013 г. зарубежные исследователи H. Dua и соавт. в результате серии исследований предложили расширить привычные представления об анатомии роговицы за счет еще одного расположенного между стромой и ДМ слоя диаметром около 8,5 мм, названного H. Dua предесцеметовым (ПДС; *англ.* pre-Descemets layer) [2—5]. Основой для выделения этого слоя послужили не классические морфологические исследования, а хирургическая техника проведения глубокой послойной кератопластики, преследующая своей целью «обнажение» ДМ. Суть операции заключается в отслоении ДМ от стромы с помощью введения в глубокие слои последней воздуха и создания так называемого большого пузыря (*англ.* big bubble, BB) [6, 7].

В результате экспериментальных исследований, проведенных на донорских глазах, были выявлены три варианта формирования пузыря воздуха и отслоения ДМ от глубоких слоев стромы роговицы [3]. В первом варианте в результате использования технологии BB наблюдали формирование центрального куполообразного возвышения диаметром 7,0—8,5 мм, отслоение происходило от центра к периферии, а на поверхности ДМ присутствовал дополнительный ПДС, что подтверждалось сохранением пузыря воздуха при нарушении целостности ДМ, а также возможностью его сохранения после предварительного удаления ДМ. Во втором варианте отслоение ДМ в чистом виде сопровождалось формированием из одного-двух маленьких пузырьков тонкостенного большого пузыря воздуха диаметром не более 10,5 мм, который «сдувался» при нарушении целостности ДМ. При этом отслоение ДМ могло начинаться как в центральной, так и в периферической зоне. В третьем, смешанном, варианте одновременно присутствовали отмеченные выше особенности отслоения ДМ. В дальнейшем возможность выявленных вариантов была подтверждена данными оптической когерентной томографии переднего сегмента глаза [4].

При исследовании образцов с помощью световой и электронной микроскопии было выявлено, что основу ПДС составляли 5—8 пластин коллагена, толщиной сопоставимых с ДМ (в среднем около 10 мкм). По данным иммуногистологического исследования, ПДС при отсутствии кератоцитов аналогично строме роговицы преимущественно состоял из коллагена I типа. Коллаген V типа был слабоположительным как в ПДС, так и в строме, а коллагены IV и VI типов — более положительными в ПДС. Интенсивность окрашивания на протеогликаны была идентичной в ПДС и строме роговицы, а на CD34 — отрицательной в ПДС, подтверждая отсутствие кератоцитов [2, 5]. Отмечено, что периферические коллагеновые фибриллы ПДС, разделяясь, продолжаются как пучки коллагенового матрикса трабекулярной сети. Использование последнего наблюдения в качестве доказательства автономности ПДС, на наш взгляд, сомнительно, учитывая «участие» роговицы в формирова-

нии угла передней камеры и анатомическую близость задних слоев роговицы к дренажной зоне.

Предположение о наличии ПДС послужило основанием для изменения привычной терминологической характеристики патологического процесса проминенции задних слоев роговицы кпереди в результате лизиса стромы различного генеза, который принято обозначать как десцеметоцеле [8]. По мнению авторов исследования, клинический факт устойчивости к разрушению сохранных задних слоев роговицы не может быть связан только с «хрупкой» ДМ и сопряжен с наличием ПДС. Исходя из этого, предлагается обозначать данное состояние как «предесцеметоцеле».

Результаты других исследований, касающихся морфологической оценки задних слоев роговицы, не в полной мере согласуются с предположением об автономности ПДС. В одной из работ полученные в результате применения технологии ВВ на глазах доноров и после эндотелиальной кератопластики образцы задних слоев роговицы исследовали на наличие кератоцитов, определяли количество коллагеновых пластинок между кератоцитами и ДМ, диаметр и расположение коллагеновых фибрилл, толщину стромальной пластинки и иммуноположительность к коллагену III, IV и VI типов [9]. В результате стромальные кератоциты наблюдали на разных расстояниях от ДМ с тенденцией к их увеличению в периферических участках. Количество коллагеновых пластинок между ДМ и кератоцитами варьировало от двух до десяти, а диаметр коллагеновых фибрилл соответствовал аналогичному показателю в других участках стромы. На границе стромы и ДМ отмечен тонкий (0,5—1,0 мкм) слой беспорядочно расположенных волокон коллагена III и VI типов. Толщина отделенного инъекцией воздуха стромального слоя, состоящего из 5—11 коллагеновых пластинок с наличием кератоцитов, варьировала от 4,5 до 27,5 мкм. На основании полученных результатов был сделан вывод об отсутствии оснований, оправдывающих позиционирование коллагеновых фибрилл на границе ДМ и стромы в качестве отдельного слоя роговицы. При этом, по мнению авторов исследования, плоскость интрастромального расщепления в результате пневмодиссекции определяется индивидуальными переменными расстояниями кератоцитов до ДМ. Наличие кератоцитов в прилежащих к ДМ глубоких слоях стромы отмечено и в клиническом наблюдении при гистологическом исследовании образца роговицы, полученного в результате эндотелиальной кератопластики (DSAEK) [10].

Следует отметить, что при изучении структуры роговицы с помощью сканирующей электронной микроскопии и специфичного для эластических волокон красителя (0,2% раствор орсеина) в подкисленном соляной кислотой спирте (1% HCl + 70% C_2H_5OH) выявлено наличие сложной сети эластических волокон, имеющей определенное значение в поддержании биомеханических свойств роговицы [11]. Эти волокна берут начало в зоне лимба над трабекулярной сетью, проходят вглубь стромы, раздваиваются и в основном концентрируются в задних слоях стромы, т.е. в зоне ПДС.

Независимо от результатов выполненных на высоком уровне вышеприведенных исследований возникает естественный вопрос о необходимости и целесообразности выделения ПДС в качестве отдельного слоя роговицы. С точки зрения классических структурно-функциональных критериев анатомического выделения в биологических объектах отдельных слоев и с учетом отсутствия кардинальных морфологических отличий ПДС от прилежащих к ДМ слоев стромы это вряд ли оправданно. Однако при обсуждении данного дискуссионного вопроса можно руководствоваться положениями прикладного направления классической анатомии — так называемой хирургической анатомии. Впервые упоминаемая еще в работах Н.И. Пирогова хирургическая анатомия выделяет и описывает анатомический объект с позиций особенностей и результатов того или иного хирургического вмешательства. Так, академиком С.Н. Федоровым для объяснения механизма уплощения роговицы в центральной зоне в результате радиальной кератотомии было высказано предположение о наличии периферической циркулярной связки роговицы, пересечение которой приводит к изменению формы последней. Кроме того, при описании хирургических технологий передней послойной кератопластики достаточно часто употребляют термин «пересадка боуменова слоя», хотя при этом параметры трансплантата превышают толщину боуменовой мембраны.

В контексте обсуждаемого вопроса использование принципов хирургической анатомии оправданно в связи с широким внедрением в клиническую практику технологий кератопластики, базисным элементом которых являются различные манипуляции с глубокими слоями стромы и ДМ. Так, в одном из предложенных вариантов эндотелиальной кератопластики, названной авторами PDEK (Pre-Descemet's Endothelial Keratoplasty), с целью повышения механической устойчивости и облегчения хирургических манипуляций трансплантат включает эндотелий, непосредственно ДМ и прилежащие к ДМ глубокие слои стромы (ПДС?) [12, 13].

На наш взгляд, представленные выше материалы можно обобщить в виде следующих основных, возможно, небесспорных положений.

1. С позиций известных структурно-функциональных критериев данных, свидетельствующих в пользу выделения ПДС в качестве отдельного слоя роговицы, пока (?!) недостаточно.

2. В то же время «хирургическое поведение» ДМ во многом определяется ее биомеханической устой-

чивостью за счет анатомического единства с глубокими слоями стромы.

3. В процессе дальнейших исследований целесообразна попытка селективной оценки биомеханических свойств комплекса «ДМ—глубокие слои стромы» на основе современных тестов (например, атомно-силовой микроскопии).

4. Терминологическая проблема может быть решена добавлением всего одного определения в понятие, предлагаемое H. Dua: предесцеметовый слой **стромы** (выделено нами) роговицы.

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

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Eghrari AO, Riazuddin SA, Gottsch JD. Overview of the Cornea: Structure, Function and Development. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2015;134:7-23. https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2015.04.001
2. Dua HS, Faraj LA, Kenawy MB, Taan SA, Elalfy MS, Katamish T, Said DG. Dynamics of big bubble formation in deep anterior lamellar keratoplasty by the big bubble technique: in vitro studies. *Acta Ophthalmol.* 2018; 96(1):69-76. https://doi.org/10.1111/aos.13460
3. Dua HS, Faraj LA, Said DG, Gray T, Lowe J. Human corneal anatomy redefined: a novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Ophthalmology.* 2013; 120(9):1778-1785. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.018
4. AlTaan SL, Termote K, Elalfy MS, Hogan E, Werkmeister R, Schmetterer L, Holland S, Dua HS. Optical coherence tomography characteristics of different types of big bubbles seen in deep anterior lamellar keratoplasty by the big bubble technique. *Eye* (Lond). 2016;30(11):1509-1516. https://doi.org/10.1038/eye.2016.129
5. Dua HS, Faraj LA, Branch MJ, Yeung AM, Elalfy MS, Said DG, Gray T, Lowe J. The collagen matrix of the human trabecular meshwork is an extension of the novel pre-Descemet's layer (Dua's layer). *Brit J Ophthalmol.* 2014;98(5):691-697. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304593
6. GamalElDin SA, Salama MM, ElShazly MI. Seven-day storage of pneumatically dissected Descemet's endothelial grafts with and without Dua's layer. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(2):130-134. https://doi.org/10.1111/aos.12823
7. Anwar M, Teichmann KD. Big-bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. *J Cataract Refract Surg.* 2002;28(3): 398-403. https://doi.org/10.1016/s0886-3350(01)01181-6
8. Narang P, Agarwal A, Kumar DA. Predescemetocele: A distinct clinical entity. *Indian J Ophthalmol.* 2017;65(11):1224-1226. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_492_17
9. Schlötzer-Schrehardt U, Bachmann BO, Tourtas T, et al. Ultrastructure of the posterior corneal stroma. *Ophthalmology.* 2015;122(4):693-699. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.09.037
10. Sharma VK, Sinha R, Sati A, Agarwal M. Was it thickened Dua's layer? Clinical, tomographical, and histopathological correlation: A case report [published online ahead of print, 2020 Nov 30]. *Eur J Ophthalmol.* 2020; 1120672120974271. https://doi.org/10.1177/1120672120974271
11. Lewis PN, White TL, Young RD, Bell JS, Winlove CP, Meek KM. Three-dimensional arrangement of elastic fibers in the human corneal stroma. *Exp Eye Res.* 2016;146:43-53. https://doi.org/10.1016/j.exer.2015.12.006
12. Agarwal A, Dua HS, Narang P, Kumar DA, Agarwal A, Jacob S, Agarwal A, Gupta A. Pre-Descemet's endothelial keratoplasty (PDEK). *Brit J Ophthalmol.* 2014;98(9):1181-1185. https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2013-304639
13. Dua HS, Termote K, Kenawy MB, Said DG, Jayaswal R, Nubile M, Mastropasqua L, Holland S. Scrolling Characteristics of Pre-Descemet Endothelial Keratoplasty Tissue: An Ex Vivo Study. *Am J Ophthalmol.* 2016;166:84-90. https://doi.org/10.1016/j.ajo.2016.03.034

Поступила 12.05.2022
Received 12.05.2022
Принята к печати 12.05.2022
Accepted 12.05.2022



30 июня-2 июля 2022
Гибридный формат

I ДАЛЬНЕВОСТОЧНЫЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКИЙ САММИТ

ПЛЕНУМ ОБЩЕСТВА ОФТАЛЬМОЛОГОВ РОССИИ



Малюгин Борис Эдуардович

Доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, Председатель Общества офтальмологов России, Заместитель генерального директора по научной работе НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова.

Мы думаем, что саммит станет площадкой, которая объединит офтальмологов Дальнего Востока и даст им новые возможности для профессионального роста и общения.

Место проведения:

Дальневосточный федеральный университет (ДВФУ)
г. Владивосток, о. Русский, Кампус ДВФУ

davos.oor.ru

Организаторы:

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

Общероссийская общественная организация «Общество офтальмологов России»

ФГБОУ ВО «Тихоокеанский государственный медицинский университет» Минздрава России

ФГАОУ ВО «Дальневосточный федеральный университет»

При поддержке:

Министерство здравоохранения Российской Федерации



ВОЗРАСТНАЯ МАКУЛЯРНАЯ ДЕГЕНЕРАЦИЯ (ВМД) является основной причиной потери центральнго зрения и инвалидности по зрению у пациентов старшего возраста в развитых странах. «Влажная» (неоваскулярная) форма ВМД характеризуется повышенным риском быстрой и необратимой потери зрения. При отсутствии лечения, через 3 года более 3/4 пациентов снВМД могут быть признаны слепыми[1,2].

Современные алгоритмы лечения «влажной» формы возрастной макулярной дегенерации подразумевают интравитреальное введение ингибиторов ангиогенеза[1]. Регулярное проведение инъекций анти-VEGF препарата – одно из важнейших условий достижения улучшения и поддержания ОЗ у пациентов с нВМД[3].

Ввиду хронического характера заболевания и необходимости длительного лечения, актуальным вопросом терапии пациентов с нВМД остается подбор оптимального режима дозирования, который позволил бы снизить количество необходимых инъекций без потери терапевтического эффекта[1]. Применение режима T&E может позволить сохранить достигнутое улучшение зрения при увеличении интервалов между инъекциями[4].

Преимущества применения препарата с большей продолжительностью действия могут включать менее частые инъекции, меньшее количество посещений врача, более низкую общую стоимость лечения и потенциал для улучшения приверженности к терапии[5].



ДИАБЕТИЧЕСКАЯ РЕТИНОПАТИЯ (ДР) является ведущей причиной инвалидности по зрению среди взрослых людей молодого и трудоспособного возраста в развитых странах[6]. Наиболее распространённой причиной снижения зрения у этих больных является **ДМО**[7]. Потеря зрения приводит к снижению независимости, социальной изоляции, ограничивает выполнение ежедневных задач[8].

Современное понимание патогенеза ДМО и обширный мировой опыт его лечения привели к тому, что инравитреальные инъекции анти-VEGF препаратов стали терапией первой линии для лечения этого состояния, отодвинув на второй план лазеркоагуляцию сетчатки, терапию стероидами и витреоретинальную хирургию[6].

Анти-VEGF терапию следует начинать независимо от компенсации сахарного диабета и тяжести фоновой ДР, тщательно выполняя загрузочную фазу лечения[9,10].

Список литературы:

1. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Режимы назначения ингибиторов ангиогенеза при лечении пациентов с неоваскулярной возрастной макулярной дегенерацией . Офтальмологические ведомости. – 2019. – Т. 12. – № 2. – С. 47–56. https://doi.org/10.17816/OV12247-56.
2. Wong et al., Ophthalmology. 2008;115(1):116-26.
3. Framme C et al. Ophthalmology Retina 2018;2:539-549.
4. Ohji M et al. Adv Ther 2020 https://doi.org/10.1007/s12325-020-01236-x.
5. Stewart MW, Rosenfeld PJ. Br J Ophthalmol. 2008;92(5):667-668.
6. Астахов Ю.С., Нечипоренко П.А. Офтальмологические ведомости. – 2017. – Т. 10. – № 2. – С. 94–109.
7. Фурсова А.Ж и соавт. Антиангиогенная терапия диабетического макулярного отека. От теории к клинической практике. Вестник офтальмологии 2, 2018. https://doi.org/10.17116/oftalma2018134212-22.
8. Davidson, J.A., Ciulla, T.A., McGill, J.B. et al. Endocr [2007] 32: 107.
9. Singh R et al. Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina. 2019;50:167-173.
10. Шадричев Ф.Е., Григорьева Н.Н., Рождественская Е.С. Антиангиогенная терапия при диабетическом макулярном отёке // Офтальмологические ведомости. – 2018. – Т. 11. – № 4. – С. 53–68. doi: 10.17816/OV11453-6.

АО «БАЙЕР», 107113, Россия, Москва,
Ул. 3-я Рыбинская д.18, стр.2
Тел.: +7 (495) 234 20 00

PP-EYL-RU-0288-1

нВМД – неоваскулярная форма возрастной макулярной дегенерации;
ДМО – диабетический макулярный отек; VEGF – фактор роста эндотелия сосудов;
ЛК – лазеркоагуляция сетчатки; ДР – диабетическая ретинопатия; T&E – treat and extend, лечить и увеличивать интервалы.

Материал для специалистов здравоохранения.