
ISSN 2410-1257

• ТОЧКА ЗРЕНИЯ • ВОСТОК – ЗАПАД
• POINT OF VIEW • EAST – WEST

Научно-практический журнал
Scientific Journal

№3'2023

ТОЧКА ЗРЕНИЯ. ВОСТОК – ЗАПАД

Научно-практический журнал
№ 3, 2023 год

Учредитель: Уфимский научно-исследовательский институт
глазных болезней федерального государственного
бюджетного образовательного учреждения высшего
образования «Башкирский государственный
медицинский университет» Министерства
здравоохранения Российской Федерации
(Уфимский НИИ глазных болезней
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

М.М. Бикбов

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Н.Е. Шевчук

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ ЖУРНАЛА

Профессор А.-Г.Д. Алиев (Махачкала)
Академик РАН, профессор С.Э. Аветисов (Москва)
Профессор В.В. Нероев (Москва)
Профессор Э.В. Бойко (Санкт-Петербург)
Профессор Е.А. Егоров (Москва)
Профессор Б.Э. Малюгин (Москва)
Профессор А.А. Рябцева (Москва)
Профессор В.Н. Трубилин (Москва)
Профессор М.А. Фролов (Москва)
Профессор Й. Йонас (Германия)
Профессор И. Крейссиг (Германия)
Профессор С. Ямамото (Япония)

Издатель

Уфимский НИИ глазных болезней
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России
Россия, Республика Башкортостан,
450008, Уфа, ул. Пушкина, дом 90

Адрес редакции:

Россия, Республика Башкортостан,
450008, г. Уфа, ул. Пушкина, дом 90

Электронная версия журнала:

www.eyepress.ru

© «ТОЧКА ЗРЕНИЯ. ВОСТОК – ЗАПАД», 2023

Свидетельство о регистрации средства массовой информа-
ции в Федеральной службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий и массовых коммуникаций
(Роскомнадзор) ПИ №ФС 77-63257

POINT OF VIEW. EAST – WEST

Scientific Journal
No 3, 2023

Founder: Ufa Eye Research Institute
of the Bashkir State Medical University

EDITOR-IN-CHIEF

M.M. Bikbov

ASSOCIATE EDITOR

N.E. Shevchuk

EDITORIAL BOARD

A.-G.D. Aliev (Makhachkala) – Professor
S.E. Avetisov (Moscow) – Academician, Professor
V.V. Neroev (Moscow) – Professor
E.V. Boyko (St.-Petersburg) – Professor
E.A. Egorov (Moscow) – Professor
B.E. Malyugin (Moscow) – Professor
A.A. Ryabtseva (Moscow) – Professor
V.N. Trubilin (Moscow) – Professor
M.A. Frolov (Moscow) – Professor
J. Jonas (Germany) – Professor
I. Kreissig (Germany) – Professor
S. Yamamoto (Japan) – Professor

Publisher

Ufa Eye Research Institute
of the Bashkir State Medical University
90 Pushkin str., Ufa, 450008, Russia

Editorial Office Address:

90 Pushkin str., Ufa,
450008, Russia

The electron version of the Journal is available:

www.eyepress.ru

© «POINT OF VIEW. EAST – WEST», 2023

The Certificate of Registration of Mass Media
at the Federal Service for Supervision of Communications,
Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)
ПИ №ФС 77-63257

Журнал подготовлен к печати

ООО «Издательство «Офтальмология»
Россия, 127486, Москва, Бескудниковский бульвар, 59а
E-mail: redakzia@mntk.ru
Номер подписан в печать 27.10.2023 г.

Отпечатано:

Типография «Роликс»
Адрес: 117105 г. Москва, Нагорный проезд, д. 7, стр. 5
Заказ 135380. Журнал распространяется бесплатно
Тираж 100 экз. Дата выхода тиража: 10.11.2023 г.



18+



Дорогие коллеги, друзья!

Предлагаем вашему вниманию очередной выпуск международного научного рецензируемого журнала «Точка зрения. Восток – Запад». Работая над ним, мы отобрали к публикации актуальные материалы для специалистов. Как и всегда в номер вошли оригинальные статьи, обзоры научной литературы и клинические случаи. В частности, представлены аспекты лечения резистентного диабетического макулярного отека, глаукомы. Рассмотрены новые возможности экспресс-диагностики ряда возбудителей инфекционных кератитов и морфологическое обоснование применения аллотрансплантатов в офтальмохирургии. В номер вошло достаточно большое число обзорных статей, освещающих такие вопросы, как поражение глаз при гранулематозе Вегенера, хирургическое лечение

осложненной катаракты у пациентов с аметропиями высокой степени, микробiom глазной поверхности, применение кератопротезов в офтальмохирургии.

Отмечу, что в нашей работе мы постоянно стремимся расширять читательскую аудиторию и географию наших авторов и приглашаем к сотрудничеству всех заинтересованных лиц. Наш журнал открыт для авторов из любого региона России, а также из разных стран. Мы надеемся, что благодаря совместной творческой работе авторов и редакционной коллегии каждый читатель журнала «Точка зрения. Восток – Запад» найдет для себя что-то интересное и полезное.

Бикбов М.М.,
профессор, главный редактор журнала
«Точка зрения. Восток – Запад»

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Н.И. Курьшиева, Г.А. Шарова, Е.И. Беликова*
Изменение толщины хориоидеи в лечении первичного закрытия угла передней камеры глаза 6
- М.М. Бижбов, Т.Р. Гильманин, К.И. Кудоярова*
К вопросу о резистентности диабетического макулярного отека 11
- М.В. Кравчик, А.В. Зайцев, Евг.А. Каспарова, Е.С. Родина, А.М. Суббот, И.А. Новиков*
Новые возможности экспресс-диагностики сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов 17
- О.Р. Шангина, Л.А. Мусина, Р.А. Хасанов*
Морфологическое обоснование применения альтернативного аллотрансплантата для офтальмохирургии 22

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

- А.Э. Бабушкин, Г.З. Исрафилова*
Поражения глаз при гранулематозе Вегенера 27
- Ю.В. Григорьева, С.Ю. Копаев*
Хирургическое лечение осложненной катаракты у пациентов с аметропиями высокой степени 33
- Г.Н. Резбаева, О.И. Оренбуркина, И.А. Гимранова, А.Э. Бабушкин*
О микробиоме глазной поверхности 38
- И.А. Тухватшина, Р.Ю. Зиязетдинова, Л.Н. Исмаилова, О.И. Оренбуркина, Т.И. Биккузин*
Кератопротезы в современной офтальмохирургии 45

СЛУЧАИ ИЗ ПРАКТИКИ

- Э.Л. Усубов, И.Д. Валишин, К.Х. Титоян, Г.З. Исрафилова*
Хирургическое лечение первичных дистрофий роговицы 50



CONTENTS

ORIGINAL ARTICLES

N.I. Kuryshbeva, G.A. Sharova, E.I. Belikova

Changes in choroidal thickness in the treatment of primary angle closure 6

M.M. Bikbov, T.R. Gilmasbin, K.I. Kudoyarova

Criteria for resistance in diabetic macular edema 11

M.V. Kravchik, A.V. Zaicev, Evg.A. Kasparova, E.S. Rodina, A.M. Subbot, I.A. Novikov

New possibilities for express identification of difficult-to-cultivate pathogens in cases with infectious keratitis 17

O.R. Shangina, L.A. Musina, R.A. Khasanov

Morphological Validation of the Alternative Allograft Use in Ophthalmic Surgery 22

LITERATURE REVIEW

A.E. Babushkin, G.Z. Israfilova

Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis 27

Yu.V. Grigoryeva, S.Yu. Kopaev

Surgical treatment of complicated cataract in patients with high-grade ametropia 33

G.N. Rezbaeva, O.I. Orenburkina, I.A. Gimranova, A.E. Babushkin

Ocular surface microbioma 38

I.A. Tukhvatsbina, R.Yu. Ziyazetdinova, L.N. Ismagilova, O.I. Orenburkina,

T.I. Bikkuzin

Keratoprotheses in present ophthalmology 45

CASE REPORT

E.L. Usubov, I.D. Valisbin, K.Kb. Titoyan, G.Z. Israfilova

Surgical treatment of of primary corneal dystrophies. Clinical cases 50



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК 617.7-007.68

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-6-10>

Изменение толщины хориоидеи в лечении первичного закрытия угла передней камеры глаза

Н.И. Курышева^{1,2}, Г.А. Шарова³, Е.И. Беликова^{3,4}

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

²Консультативно-диагностический отдел Центра офтальмологии ФМБА России, ФГБУ ГНЦ РФ «ФМБЦ им. А.И. Бурназяна» ФМБА, Москва

³ООО «Глазная клиника доктора Беликовой», Москва

⁴Академия постдипломного образования ФГБОУ ФНКЦ ФМБА России, Москва

РЕФЕРАТ

Цель. Сравнить толщину хориоидеи до и после периферической лазерной иридотомии (ПЛИТ) и ленсэктомии (ЛЭ) у больных с первичным закрытием угла (ПЗУ) передней камеры глаза.

Материал и методы. Проспективное исследование включало 60 пациентов (60 глаз) с ПЗУ в возрасте от 41 до 80 лет. На 30 глазах выполнена ПЛИТ, на 30 – ЛЭ. Всем больным проведена оптическая когерентная томография Swept Source. Анализировались параметры переднего и заднего отрезков глаза, включая толщину хориоидеи в макуле (в фовеоле, в диаметре 1, 2 и 3 мм от нее), а также внутриглазное давление и количество местных гипотензивных препаратов.

Результаты. После ЛЭ толщина хориоидеи достоверно увеличилась (с 341 ± 59 до 345 ± 57 мкм, $p=0,000$) в фовеоле, а также во всех секторах ($p<0,05$), кроме назального в 3 мм от центра фовеолы ($p=0,05$). После ПЛИТ она достоверно увеличилась во всех секторах (все $p<0,05$), кроме верхнего ($p=0,124$) и темпорального ($p=0,103$) в 3 мм от центра фовеолы, а также в самой фовеоле (с 343 ± 58 до 341 ± 60 мкм, $p=0,519$). Достоверной разницы в толщине хориоидеи в макуле между группами после лечения не выявлено (все $p>0,05$).

Заключение. Увеличение фовеальной толщины хориоидеи у пациентов с ПЗУ после ПЛИТ и ЛЭ предполагает участие сосудистой оболочки в механизмах гипотензивного ответа на лечение.

Ключевые слова: первичное закрытие угла передней камеры, SS-OCT, толщина хориоидеи, периферическая лазерная иридотомия, ленсэктомия

Для цитирования: Курышева Н.И., Шарова Г.А., Беликова Е.И. Изменение толщины хориоидеи в лечении первичного закрытия угла передней камеры глаза. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 6–10.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-6-10>

Автор, ответственный за переписку: Шарова Галина Аркадьевна, galina.shar@mail.ru

Original article

Changes in choroidal thickness in the treatment of primary angle closure

N.I. Kurysheva^{1,2}, G.A. Sharova³, E.I. Belikova^{3,4}

¹The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Russian Federation

²Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

³Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova, Moscow, Russian Federation

⁴Advanced Training Academy of Federal Medical and Biological Agency, the Chair of Ophthalmology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To compare choroidal thickness before and after laser peripheral iridotomy (LPI) and lens extraction (LE) in patients with primary angle closure (PAC). **Material and methods.** The prospective study included 60 patients (60 eyes) with PAC aged 41 to 80 years. LPI was performed in 30 eyes, LE was performed in 30 eyes. All patients underwent Swept Source optical coherence tomography. The parameters of the anterior and posterior segments of the eye were analyzed including the choroidal thickness in the macula (in foveola, in diameters of 1 mm, 2 mm and 3 mm from it) as well as intraocular pressure (IOP) and number of medicines. **Results.** After LE, choroidal thickness significantly increased (from 341 ± 59 to 345 ± 57 μm , $p=0,000$) in the foveola as well as in all sectors ($p<0,05$) except for the nasal one, 3 mm from the center of the foveola ($p=0,05$). After LPI, choroidal thickness significantly increased in all sectors (all $p<0,05$) except for the superior ($p=0,124$)

and temporal ($p=0.103$) sectors 3 mm from the center of the foveola as well as in the foveola itself (from 343 ± 58 to 341 ± 60 μm , $p=0.519$). There was no significant difference in choroidal thickness in the macula between the groups after treatment (all $p>0.05$). **Conclusion.** An increase the choroidal thickness in patients with PAC after LPI and LE suggests the involvement of the choroid in the mechanisms of the hypotensive response to the treatment.

Key words: primary angle closure, SS-OCT, choroidal thickness, laser peripheral iridotomy, lens extraction

For quoting: Bikbov M.M., Gilmashin T.R., Kudoyarova K.I. Criteria for resistance in diabetic macular edema. Point of view. East – West. 2023;3: 6–10. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-6-10>

Corresponding author: Galina A. Sharova, galina.shar@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Первичная закрытоугольная глаукома (ПЗУГ) характеризуется высоким риском слепоты, в 3 раза превышающим таковой при первичной открытоугольной глаукоме [1]. Патогенез заболевания первичного закрытия угла (ЗПЗУ) связан с несколькими механизмами блокады угла передней камеры (УПК) [2], одним из которых является эффузия (расширение) хориоидеи, ведущая к офтальмогипертензии и более переднему положению хрусталика относительно аксиальной длины глаза [3]. Так, в исследовании R.S. Kumar и соавт. при остром приступе первичного закрытия угла (ПЗУ) расширение хориоидеи было выявлено в 25% случаев [4].

Вовлечение сосудистой оболочки в патогенез ПЗУ как одной из начальных стадий ЗПЗУ [5] дискутируется. С одной стороны, увеличенная толщина хориоидеи (ТХ) в фовеоле (ТХф) [6–8] предопределяет развитие ЗПЗУ [9]. Кроме того, высокие значения ТХф ассоциированы с прогрессированием глаукомной оптической нейропатии (ГОН) [10]. С другой стороны, по данным некоторых авторов, значения ТХф при ЗПЗУ статически не отличаются от нормы [11]. Стоит отметить, что, анализируя данные литературы [12], мы не нашли исследований, рассматривающих ТХ в макуле в качестве потенциального предиктора ПЗУ, хотя этот вопрос заслуживает изучения.

Известно, что значения ТХ изменяются на фоне лечения ЗПЗУ [13, 14]. Исследования в этой области необходимы для поиска причин развития острого приступа ПЗУ и выбора эффективного метода лечения [15].

ЦЕЛЬ

Сравнить ТХ до и после периферической лазерной иридотомии (ПЛИТ) и ленсэктомии (ЛЭ) у больных с ПЗУ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С января 2019 по декабрь 2021 г. обследовано 60 больных (60 глаз), включенных в исследование. Возраст пациентов составил от 41 года до 80 лет.

Критерий включения: больные с ПЗУ (внутриглазное давление (ВГД) менее 30 мм рт.ст.).

ПЗУ диагностировали в случае наличия иридотрабекулярного контакта (ИТК) протяженностью более 180°, повышенного ВГД и/или гониосинехий в УПК, отсутствии ГОН [16]. Прозрачность хрусталиков оценивалась

по классификации LOCS III (Lens Opacities Classification System). Включены больные как с нативным прозрачным хрусталиком, так и с начальными помутнениями (до NC2 (Nuclear Color/Opalescence) и/или до C2 (Cortical) и/или до P2 (Posterior Subcapsular) [17].

Критерии исключения: миопия и гиперметропия высокой степени; невозможность фиксации; предшествующие хирургические операции зрительного анализатора, в том числе лазерные; аутоиммунные заболевания, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера. Мы не включали в исследование пациентов с диаметром зрачка менее 3,0 мм в мезопических условиях.

Исследования, выполненные всем больным до и через 4 недели после лечения, включали: визометрию (CP-770, NIDEK, Япония), авторефрактометрию (RT-5100, NIDEK, Япония), оптическую биометрию (AL-Scan, NIDEK, Япония), тонометрию (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert, США), биомикроскопию (SL 1800, NIDEK, Япония), гониоскопию (гониоскоп VG4LNF, VOLK, США), офтальмоскопию (линза 90 D, Volk Optical, США), статическую автоматическую периметрию (САП) (Humphrey Field Analyzer HFA-II 750i, CarlZeiss, Германия, протокол SITA Standard 24-2), оптическую когерентную томографию на Swept Source (SS-OCT) заднего и переднего отрезка (Revo NX130, Optopol, Польша).

Роговично-компенсированное ВГД исследовалось в период с 10:00 до 12:00. Степень открытия УПК по Shaffer во всех квадрантах оценивалась в темной комнате в положении осветителя щелевой лампы вне области зрачка больного. При помощи гониоскопии с компрессией выполнялась дифференциальная диагностика оппозиционного и гониосинехиального ИТК. Исключение ГОН проводилось с помощью офтальмоскопии, САП и ОКТ заднего отрезка.

ТХ в макуле измерялась по методике, описанной нами ранее [18]. За неделю до SS-OCT у больных, получавших местную гипотензивную терапию, антиглаукомные препараты были отменены (эффект «вымывания»).

ПЛИТ проводилась на YAG-лазере Optimis II (Quantel Medical, Франция) стандартно, использовалась линза Абрахама (Ocular Instruments, Bellevue, США) [19].

Методика ЛЭ с имплантацией однофокальной либо мультифокальной интраокулярной линзы (ИОЛ) проводилась также стандартно. При расчете ИОЛ учитывалась рефракция цели.

Статистическая обработка выполнена с применением программы статистического анализа IBM SPSS Statistics for Windows, v. 26.0 (IBM Corp., США). Зависимые группы с ненормальным распределением сравнивались с помощью непараметрического критерия Вилкоксона (Wilcoxon's

Таблица

Толщина хориоидеи в макуле до и после лечения

Table

Choroidal thickness in the macula before and after treatment

Сектор Sector	До ПЛИТ Pre-LPI (n=30)	p*	После ПЛИТ Post-LPI (n=30)	До ЛЭ Pre-LE (n=30)	p**	После ЛЭ Post-LE (n=30)	p***	p****
Верхний сектор, мкм/ Superior sector, μm								
1 мм/мм (a)	332±55	0,001 [^]	333±55	313±80	0,000 \S	330±54	0,403d	0,779d
2 мм/мм (b)	309±44	0,000 [^]	310±43	306±46	0,000 [^]	311±44	0,868t	0,930t
3 мм/мм (c)	275±35	0,124 [^]	280±33	277±40	0,036 [^]	284±38	0,872t	0,673t
Нижний сектор, мкм/Inferior sector, μm								
1 мм/мм (a)	297±43	0,000 [^]	298±42	295±41	0,000 [^]	300±40	0,880t	0,861t
2 мм/мм (b)	262±31	0,002 \S	263±30	258±37	0,000 \S	262±36	0,863d	0,877d
3 мм/мм (c)	221±32	0,007 \S	221±31	216±39	0,000 \S	219±38	0,750	0,941
Назальный сектор, мкм/Nasal sector, μm								
1 мм/мм (a)	284±47	0,000 [^]	285±47	279±52	0,000 [^]	283±50	0,686t	0,860t
2 мм/мм (b)	248±48	0,000 \S	249±48	240±53	0,000 [^]	244±52	0,701d	0,923d
3 мм/мм (c)	172±42	0,001 [^]	173±42	174±45	0,050 [^]	181±44	0,849t	0,474t
Темпоральный сектор, мкм/Temporal sector, μm								
1 мм/мм (a)	321±57	0,580 [^]	319±58	322±55	0,000 [^]	325±54	0,874t	0,487t
2 мм/мм (b)	287±48	0,001 [^]	288±47	284±46	0,000 [^]	289±45	0,800t	0,989t
3 мм/мм (c)	252±44	0,103 [^]	253±43	246±52	0,000 \S	254±54	0,848d	0,574d
Фовеола, мкм/Foveola, μm								
-	343±58	0,519 [^]	341±60	341±59	0,000 [^]	345±57	0,857t	0,794t

Примечание: приведены средние значения и стандартное отклонение; а – дистанция 1 мм от центра фовеолы; b – дистанция 2 мм от центра фовеолы; c – дистанция 3 мм от центра фовеолы; * – p-value между параметрами до и после ПЛИТ; ** – p-value между параметрами до и после ЛЭ; *** – p-value между параметрами до ПЛИТ и до ЛЭ; **** – p-value между параметрами после ПЛИТ и после ЛЭ; [^] – p-value по t-критерию Стьюдента для зависимых выборок; \S – p-value по Вилкоксоу для зависимых выборок; t – p-value по t-критерию Стьюдента для независимых выборок; d – p-value по Манну – Уитни для независимых выборок; p<0,05 принят за уровень достоверности и указан жирным шрифтом.

Note: the table shows the mean values and standard deviation; a – distance of 1 mm from the center of the foveola; b – distance of 2 mm from the center of the foveola; c – distance of 3 mm from the center of the foveola; pre-LPI – patients before laser peripheral iridotomy (LPI); post-LPI – patients after LPI; pre-LE – patients before Lens Extraction (LE); post-LE – patients after LE; * – p-value between pre-LPI and post-LPI; ** – p-value between pre-LE and post-LE; *** – p-value between pre-LPI and pre-LE; **** – p-value between post-LPI and post-LE; [^] – p-value according to Student's t-test for dependent samples; \S – p-value according to Wilcoxon for dependent sample; t – p-value according to Student's t-test for independent samples; d – p-value according to Mann Whitney for independent samples; the absolute value of the eyes is given in parentheses; p<0.05 are indicated in bold.

signed-rank test). Независимые группы с ненормальным распределением сравнивались с помощью теста Манна – Уитни. Зависимые и независимые группы с нормальным распределением – с помощью t-критерия Стьюдента. При p<0,05 показатели считались достоверными.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Все больные (60 глаз) распределены на 2 группы. В 1-ю группу (30 глаз) вошли пациенты, которым проведе-

на лазерная иридотомия. Во 2-ю группу (30 глаз) включены больные с ЛЭ. Сопоставимость исследуемых групп пациентов с ПЗУ до лечения по клинко-анатомическим параметрам доказана нами ранее в рамках проекта исследований, посвященных лечению ПЗУ [20].

Сравнительная характеристика ТХ в макуле на фоне лечения указана в таблице.

Из таблицы видно, что после ПЛИТ ТХ достоверно увеличилась во всех секторах, кроме верхнего и темпорального в 3 мм от центра фовеолы, а также в самой фовеоле, а после ЛЭ – во всех секторах, кроме назального

в 3 мм от центра фовеолы. Достоверной разницы в ТХ между группами после лечения не выявлено.

В результате ЛЭ ВГД снизилось с $25,5 \pm 2,3$ до $17,2 \pm 1,19$ мм рт.ст. ($p=0,000$), а после лазерной иридотомии – с $24,6 \pm 2,1$ до $19,7 \pm 0,8$ мм рт.ст. ($p=0,000$). Постоперационный офтальмотонус в группе ЛЭ был достоверно ниже ($p=0,000$) при исходной сопоставимости данного параметра до лечения ($p=0,765$).

В обеих группах отмечалось снижение количества местных гипотензивных препаратов, но лишь в группе ЛЭ значения были достоверны: до ПЛИТ – $0,60 \pm 0,5$, после ПЛИТ – $0,43 \pm 0,50$ ($p=0,317$); до ЛЭ – $0,63 \pm 0,49$, после ЛЭ – $0,07 \pm 0,25$ ($p=0,000$). До лечения параметры были сопоставимы ($p=0,792$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Учитывая влияние ТХф на течение ПЗУ [21, 22], в настоящем исследовании выполнен сравнительный анализ параметров ТХф до и после лечения. Результаты показали, что после ЛЭ значения толщины сосудистой оболочки достоверно увеличились в фовеоле, а также во всех секторах, кроме назального в 3 мм от центра фовеолы, а после ПЛИТ – во всех секторах, кроме верхнего и темпорального в 3 мм от центра фовеолы, а также в самой фовеоле.

Следует предполагать, что удаление хрусталика способствует увеличению ТХ в ответ на более выраженное снижение ВГД. В настоящем исследовании офтальмотонус после ЛЭ был достоверно ниже, чем после ПЛИТ. Тем не менее, по данным литературы не ясно, за счет чего происходит увеличение сосудистой оболочки после ЛЭ. Не известно, связан данный факт с самим вмешательством (увеличение ТХ в макуле коррелирует с ВГД в глазах без офтальмопатологии) [23] либо с особенностью ЗПЗУ.

Данные настоящего исследования, демонстрирующие увеличение толщины сосудистой оболочки практически во всех секторах после ПЛИТ, расходятся с результатами W. Huang и соавт., не выявивших изменений в ТХф после хирургической иридотомии при остром приступе ПЗУ [13]. Расхождения связаны с разным составом участников исследования и техникой иридотомии. Возможно, в развитии острого приступа ПЗУ механизмы зрачкового блока играют более важную роль, чем в патогенезе хронической ПЗУ, когда к повышению ВГД приводит целый комплекс причин, включая хориоидальный компонент.

Вместе с тем наши данные согласуются с результатами других авторов. Показано, что снижение ВГД на 1 мм рт.ст. приводит к увеличению ТХф на 3,4 мкм [14]. В других исследованиях, посвященных сравнению толщины сосудистой оболочки до и после трабекулэктомии [24–26], также продемонстрирована заинтересованность хориоидеи в патогенезе ЗПЗУ.

Необходимы дальнейшие исследования, в том числе с применением SS-ОСТ [27]. Методы с более низкой разрешающей способностью могут не выявить изменений биометрических параметров глаза после лечения, опровергая роль хориоидеи как триггера приступа ПЗУ [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Увеличение ТХ в макуле у пациентов с ПЗУ передней камеры после ПЛИТ и ЛЭ предполагает участие сосудистой оболочки в механизмах гипотензивного ответа на лечение, и этот вопрос заслуживает дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Friedman DS, Foster PJ, Aung T, He M. Angle closure and angle-closure glaucoma: what we are doing now and what we will be doing in the future. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012 May-Jun; 40(4): 381–387. doi: 10.1111/j.1442-9071.2012.02774.x
- Shabana N, Aquino MC, See J, et al. Quantitative evaluation of anterior chamber parameters using anterior segment optical coherence tomography in primary angle closure mechanisms. *Clin Exp Ophthalmol*. 2012;40(8): 792–801. doi: 1111/j.1442-9071.2012.02805.x
- Quigley HA. What's the choroid got to do with angle closure? *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5): 693–694. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.80
- Kumar RS, Quek D, Lee KY, et al. Confirmation of the presence of uveal effusion in Asian eyes with primary angle closure glaucoma: an ultrasound biomicroscopy study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126(12): 1647–1651. doi: 10.1001/archophthalmol.2008.514
- Foster PJ, Buhmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol*. 2002; 86(2): 238–242. doi: 10.1136/bjo.86.2.238
- Курьшева Н.И., Шарова Г.А., Беликова Е.И. Исследование роли хориоидеи и хрусталика в развитии первичного закрытия угла передней камеры. Национальный журнал Глаукома. 2022;21(1): 3–13. [Kuryshva NI, Sharova GA, Belikova EI. Studying the role of the choroid and lens in the development of primary anterior chamber angle closure. *National Journal Glaucoma*. 2022;21(1): 3–13. (In Russ.)] doi: 10.53432/2078-4104-2022-21-1-3-13
- Li F, Huo Y, Ma L, et al. Clinical observation of macular choroidal thickness in primary chronic angle-closure glaucoma. *Int Ophthalmol*. 2021;41(12): 4217–4223. doi: 10.1007/s10792-021-01988-7.
- Nguyen DT, Giocanti-Aurégan A, Benhatchi N, et al. Increased choroidal thickness in primary angle closure measured by swept-source optical coherence tomography in Caucasian population. *Int Ophthalmol*. 2020;40(1): 195–203 doi: 10.1007/s10792-019-01171-z
- Singh N, Pegu J, Garg P, Kumar B, Dubey S, Gandhi M. Correlation between choroidal thickness and intraocular pressure control in primary angle-closure glaucoma. *Indian J Ophthalmol*. 2022;70(1): 147–152. doi: 10.4103/ijo.IJO_824_21
- Курьшева Н.И., Лепешкина Л.В., Шаталова Е.О. Сравнительное исследование факторов, ассоциированных с прогрессированием первичной открытоугольной и закрытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(2): 64–72. [Kuryshva NI, Lepeshkina LV, Shatalova EO. Comparative study of factors associated with the progression of primary open-angle glaucoma and primary angle-closure glaucoma. *Russian Annals of Ophthalmology = Vestnik oftal'mologii*. 2020;136(2): 64–72. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202013602164
- Huang W, Li X, Gao X, Zhang X. The anterior and posterior biometric characteristics in primary angle-closure disease: Data based on anterior segment optical coherence tomography and swept-source optical coherence tomography. *Indian J Ophthalmol*. 2021;69(4): 865–870. doi: 10.4103/ijo.IJO_936_20
- Курьшева Н.И., Шарова Г.А. Первичный закрытый угол передней камеры: прогрессирование от подозрения до глаукомы. Часть 2. Предикторы первичного закрытого угла. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(4): 108–116. [Kuryshva NI, Sharova GA. Primary anterior chamber angle closure: progression from suspect to glaucoma. Part 2. Predictors of primary angle closure. *Russian*

- Annals of Ophthalmology = Vestnik oftalmologii. 2022;138(4): 108–116. (In Russ.) doi: 10.17116/ofalma2022138041108
13. Huang W, Li X, Gao X, Zhang X. Anterior and posterior segment structural features of acute primary angle-closure eyes: date based on AS-OCT and SS-OCT. *Ann Eye Sci.* 2020;5: 35. doi: 10.21037/aes-20-87.
 14. Saedi O, Pillar A, Jefferys J, Arora K, Friedman D, Quigley H. Change in choroidal thickness and axial length with change in intraocular pressure after trabeculectomy. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(7): 976–979. doi: 10.1136/bjophthalmol-2013-304433
 15. Zhang X, Wang W, Aung T, Jonas JB, Wang N. Choroidal physiology and primary angle closure disease. *Surv Ophthalmol.* 2015;60(6): 547–556. doi: 10.1016/j.survophthal.2015.06.005
 16. Foster PJ, Buhmann R, Quigley HA, Johnson GJ. The definition and classification of glaucoma in prevalence surveys. *Br J Ophthalmol.* 2002 Feb;86(2): 238–242. doi: 10.1136/bjo.86.2.238
 17. Chylack LT Jr, Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6): 831–836. doi: 10.1001/archophth.1993.01090060119035
 18. Курьшева Н.И., Бояринцева М.А., Фомин А.В. Хориондея при первичной закрытоугольной глаукоме: результаты исследования методом оптической когерентной томографии. *Офтальмология.* 2013;10(4): 26–31. [Kuryshva NI, Boyarinceva MA, Fomin AV. Choroidal thickness in primary angle-closure glaucoma: the results of Measurement by Means of Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology in Russia.* 2013;10(4): 26–31. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2013-4-26-31
 19. He M, Jiang Y, Huang S, Chang DS, Munoz B, Aung T, Foster PJ, Friedman DS. Laser peripheral iridotomy for the prevention of angle closure: a single-centre, Randomized controlled trial. *Lancet.* 2019;393(10181): 1609–1618. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32607-2
 20. Курьшева Н.И., Померанцев А.Л., Родионова О.Е., Шарова Г.А. Методы машинного обучения в сравнительной оценке различных подходов к хирургическому лечению первичного закрытия угла передней камеры глаза. *Офтальмология.* 2022;19(3): 549–556. [Kuryshva NI, Pomerantsev AL, Rodionova OY, Sharova GA. Machine Learning Methods in the Comparative Evaluation of Various Approaches to the Surgical Treatment of Primary Angle Closure. *Ophthalmology in Russia.* 2022;19(3): 549–556. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2022-3-549-556
 21. Nguyen DT, Giocanti-Aurégan A, Benhatchi N, et al. Increased choroidal thickness in primary angle closure measured by swept-source optical coherence tomography in Caucasian population. *Int Ophthalmol.* 2020;40(1): 195–203. doi: 10.1007/s10792-019-01171-z.
 22. Zhou M, Wang W, Huang W, et al. Is increased choroidal thickness association with primary angle closure? *Acta Ophthalmol.* 2014;92(7): 514–520. doi: 10.1111/aos.12403
 23. Gudauskienė G, Matulevičiūtė I, Mockutė R, Maciulaitė E, Zaliuniene D. Changes in subfoveal choroidal thickness after uncomplicated cataract surgery. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub.* 2019;163(2): 179–183. doi: 10.5507/bp.2018.076
 24. Chen S, Wang W, Gao X, Li Z, Huang W, Li X, Zhou M, Zhang X. Changes in choroidal thickness after trabeculectomy in primary angle closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014 Apr;55(4): 2608–2613. doi: 10.1167/iovs.13-13595.
 25. Usui S, Ikuno Y, Uematsu S, Morimoto Y, Yasuno Y, Otori Y. Changes in axial length and choroidal thickness after intraocular pressure reduction resulting from trabeculectomy. *Clin Ophthalmol.* 2013;7: 1155–1161. doi: 10.2147/OPTH.S44884
 26. Kara N, Baz O, Altan C, Satana B, Kurt T, Demirok A. Changes in choroidal thickness, axial length, and ocular perfusion pressure accompanying successful glaucoma filtration surgery. *Eye (Lond).* 2013 Aug;27(8): 940–945. doi: 10.1038/eye.2013.116.
 27. Курьшева Н.И., Шарова Г.А. Роль оптической когерентной томографии в диагностике заболеваний закрытого угла передней камеры. Часть 2. Визуализация заднего сегмента глаза. *Офтальмология.* 2021;18(3): 381–388. [Kuryshva NI, Sharova GA. The Role of Optical Coherence Tomography in the Diagnosis of Angle Closed Diseases of the Anterior Chamber. Part 2: Visualization of the Posterior Segment of the Eye. *Ophthalmology in Russia.* 2021;18(3): 381–388. (In Russ.)] doi: 10.18008/1816-5095-2021-3-381-388.
 28. Yang M, Aung T, Husain R, et al. Choroidal expansion as a mechanism for acute primary angle closure: an investigation into the change of biometric parameters in the first 2 weeks. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(3): 288–290. doi: 10.1136/bjo.2004.048686.
- Информация об авторах**
Курьшева Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой глазных болезней Медико-биологического университета инноваций и непрерывного образования, руководитель консультативно-диагностического отделения Центра офтальмологии ФГБУ ГНЦ РФ «Федеральный биофизический центр им. А.И. Бурназяна» ФМБА России, Москва, e-natalia@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>
Шарова Галина Аркадьевна – кандидат медицинских наук, заведующая диагностическим офтальмологическим отделением «Глазной клиники доктора Беликовой», Москва, galina.shar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7163-4858>
Беликова Елена Ивановна – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБОУ ФНЦ ФМБА России, заместитель генерального директора по науке «Глазной клиники доктора Беликовой», Москва, elen-belikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9646-4747>
- Information about the authors**
Natalia I. Kuryshva – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Ophthalmology Department The Department of Eye Diseases at the Medical Biological University of Innovations and Continuing Education of the Federal Biophysical Center named after A.I. Burnazyan, Moscow, Head of the Consultative and Diagnostic Department Diagnostic Department of the Ophthalmological Center of Federal Medical-Biological Agency of Russia, Moscow, e-natalia@list.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2265-6671>
Galina A. Sharova – Cand. Sci. (Med.), Head of the Diagnostic Ophthalmology Department Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova, Moscow, galina.shar@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-7163-4858>
Elena I. Belikova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Ophthalmology Department Advanced Training Academy of Federal Medical and Biological Agency, the Chair of Ophthalmology, Moscow, General Director Deputy of Science Ophthalmology Clinic of Dr. Belikova, Moscow, elen-belikova@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-9646-4747>
- Вклад авторов**
Курьшева Н.И. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, написание текста, окончательное утверждение версии, подготовка публикации.
Шарова Г.А. – концепция и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста, редактирование.
Беликова Е.И. – написание текста.
- Authors' contributions**
Kuryshva N.I. – significant contribution in conception and design, writing, final approval of the manuscript.
Sharova G.A. – conception and design, Data collection, analysis and processing, statistical data processing, writing, editing.
Belikova E.I. – writing.
- Финансирование:** авторы не получили финансирование при проведении исследования и написании статьи.
Конфликт интересов: отсутствует.
- Funding:** the authors received no specific funding for this work.
Conflicts of interest: none declared.
- Поступила: 19.04.2023*
Переработана: 17.08.2023
Принята к печати: 21.08.2023
Originally received: 19.04.2023
Final revision: 17.08.2023
Accepted: 21.08.2023



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья

УДК 617.736

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-11-16>

К вопросу о резистентности диабетического макулярного отека

М.М. Бикбов, Т.Р. Гильманшин, К.И. Кудоярова

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Цель. Оценить морфофункциональные особенности диабетического макулярного отека (ДМО) и предложить классификацию степени его резистентности.

Материал и методы. В исследовании участвовало 448 пациентов (448 глаз) с впервые выявленным ДМО. Проводилось полное офтальмологическое исследование, включая спектральную оптическую когерентную томографию макулярной области. Все пациенты были разделены на 3 группы исследования в зависимости от использованного анти-VEGF-препарата: Бролуцизумаба (138), Ранибизумаба (142) и Афлиберцепта (168). Все пациенты (110), резистентные к загрузочным дозам анти-VEGF-препарата, были переключены на интравитреальное введение дексаметазон-содержащего имплантата. Срок наблюдения составил 6 месяцев.

Результаты. По результатам проведенного нами исследования общий процент резистентности к терапии анти-VEGF-препаратами у пациентов с ДМО составил 24,6%. При этом в 1-й группе он отмечен у 20,2% пациентов, во 2-й группе – у 28,1% и в 3-й группе – у 25,0%. Установлено, что при переключении на интравитреальное введение дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата происходило повышение остроты зрения в исследуемых группах соответственно с 0,25 до 0,67, с 0,04 до 0,3 и с 0,38 до 0,6 на фоне уменьшения отека сетчатки.

Заключение. Применение дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата способствовало улучшению архитектоники ретинальных слоев, повышению остроты зрения и уменьшению отека сетчатки в 1-й группе у 92,9% пациентов, во 2-й группе у 87,5% и в 3-й группе у 90,5% при сроке наблюдения 6 месяцев. Разработанная клиническая классификация степени резистентности ДМО в зависимости из морфофункциональных особенностей сетчатки пациента способствует принятию оптимального решения в отношении выбора наиболее эффективной стартовой интравитреальной фармакотерапии данного заболевания.

Ключевые слова: диабетический макулярный отек, анти-VEGF-препараты, классификация резистентности ДМО к интравитреальной фармакотерапии, имплантат с дексаметазоном

Для цитирования: Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Кудоярова К.И. К вопросу о резистентности диабетического макулярного отека. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 11–16.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-11-16>

Автор, ответственный за переписку: Кудоярова Ксения Игоревна, pasinkowa2012@yandex.ru

Original article

Criteria for resistance in diabetic macular edema

M.M. Bikbov, T.R. Gilmashin, K.I. Kudoyarova

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To evaluate the morphofunctional features of diabetic macular edema (DME) and propose a classification of the degree of its resistance. **Material and methods.** The study included 448 patients (448 eyes) with newly diagnosed DME. A complete ophthalmological examination was performed, including spectral optical coherence tomography of the macular area. All patients were divided into 3 study groups depending on the anti-VEGF drug used: Brolocizumab (138), Ranibizumab (142) and Aflibercept (168). All patients (110) resistant to loading doses of an anti-VEGF drug were switched to intravitreal administration of a dexamethasone-containing implant. The observation period was 6 months. **Results.** According to the results of our study, the overall percentage of resistance to anti-VEGF therapy in patients with DME was 24.6%. At the same time, in group 1 it was observed in 20.2% of patients, in group 2 in 28.1% and in group 3 in 25.0%. It was found that when switching to intravitreal administration of a dexamethasone-containing biodegradable implant, there was an increase in visual acuity in the studied groups, respectively, from 0.25 to 0.67, from 0.04 to 0.3 and from 0.38 to 0.6 against the background of a decrease in retinal edema. **Conclusion.** The use of a dexamethasone-containing biodegradable implant after 6 months improved the architectonics of the retinal layers, increased visual acuity and reduced retinal edema in group 1 in 92.9% of patients, in group 2 in 87.5% and in group 3 in 90.5%. The developed clinical classification of the degree of DME resistance, depending on the morphofunctional features of the patient's retina, contributes to making the optimal decision regarding the choice of the most effective initial intravitreal pharmacotherapy for this disease. Key words: diabetic macular edema, anti-

VEGF drugs, classification of DME resistance to intravitreal pharmacotherapy, dexamethasone implant

For quoting: Bikbov M.M., Gilmashin T.R., Kudoyarova K.I. Criteria for resistance in diabetic macular edema. Point of view. East – West. 2023;3: 11–16. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-11-16>
Corresponding author: Ksenia I. Kudoyarova, pasinkowa2012@yandex.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Диабетический макулярный отек (ДМО) является одной из главных причин ухудшения зрения у больных сахарным диабетом – СД [1, 2]. Нарушение проницаемости ретинальных сосудов и ретинальная ишемия приводят к манифестации ДМО [3]. В последние годы все больше ученых важную роль в развитии данного заболевания отводят цитокинам (проангиогенным интерлейкинам – IL-1, IL-6, IL-8, фактору некроза опухоли (tumor necrosis factor alpha – TNF), роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor – VEGF)) и др. [5–7].

Одним из вариантов терапии ДМО является интравитреальное введение (ИВВ) анти-VEGF-препаратов, эффективность и безопасность которых была доказана базовыми международными многоцентровыми исследованиями [8, 9]. Тем не менее около 30% пациентов остаются резистентными к проводимому лечению [10, 11]. Следует отметить, что ДМО считается резистентным, если уменьшение толщины сетчатки снижается менее чем на 10% по данным оптической когерентной томографии (ОКТ) [12, 13]. Кроме того, использование стероидной интравитреальной фармакотерапии при ДМО оказывает комплексное воздействие, тогда как анти-VEGF-терапия воздействует только на одну составную часть процесса воспаления [14–16].

С учетом данных о воспалительной природе патогенеза ДМО, использование интравитреального имплантата с дексаметазоном, вероятно, может способствовать стабилизации контактов между клетками эндотелия, снижению отложения фибрина, ингибированию синтеза VEGF и провоспалительных цитокинов [17–19].

Исследования выявили, что при резистентности к анти-VEGF-терапии ИВВ дексаметазона позволяет статистически значимо уменьшить толщину сетчатки в центральной зоне и повысить остроту зрения [20]. Тем не менее вопрос об оптимальной стартовой антивазопролиферативной терапии ДМО остается нерешенным и требует дальнейшего изучения [17, 18, 21].

ЦЕЛЬ

Оценить морфофункциональные особенности ДМО и предложить классификацию степени его резистентности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 448 пациента (448 глаз) с впервые выявленным ДМО и компенсированным СД 2-го

типа, продолжительность которого составляла в среднем $12,1 \pm 3,3$ года. Средний возраст пациентов – $64,3 \pm 4,9$ года. Количество женщин – 228 (50,9%), мужчин – 220 (49,1%).

В 1-ю группу были включены 138 пациентов, которым было выполнено 5 загрузочных интравитреальных инъекций Бролуцизумаба. Во 2-ю группу вошли 142 пациента, которым произведено 3 загрузочных интравитреальных инъекций Ранибизумаба. В 3-ю группу вошли 168 пациентов, которым было сделано 5 загрузочных интравитреальных инъекций Афлиберцепта.

Все пациенты, резистентные к загрузочным дозам анти-VEGF-препарата, были переключены на ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата (Озурдекс). После проведенных интравитреальных инъекций была назначена местная антибактериальная терапия, контроль внутриглазного давления.

Проводилось полное офтальмологическое исследование, включая спектральную ОКТ макулярной области оперированного глаза на приборе RS 3000 (NIDEK, Япония), в режиме «macula multi cross, 6 mm». Максимальный срок наблюдения за пациентами составил 6 месяцев.

Статистический анализ полученных результатов был выполнен с применением методов описательной статистики и программы Statistica 10. Различия считались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По результатам проведенного нами исследования, общее число резистентных к терапии анти-VEGF-препаратами пациентов с ДМО составило 110 (24,6%). В результате проведения загрузочных инъекций исследуемых анти-VEGF-препаратов было выявлено, что 28 пациентов (20,2%) 1-й группы оказались резистентными к проведенной терапии. Во 2-й группе ответ на проведенное лечение отсутствовал у 40 пациентов, что составило 28,1%. В 3-й группе рефрактерный к лечению ДМО имел место у 42 пациентов (42 глаза) – 25,0%.

Проведя анализ снимков ОКТ пациентов, резистентных к антивазопролиферативной терапии, были выявлены общие характерные признаки, выражающиеся в отслойке нейрорепителлия, наличии гиперрефлективных очагов, кист ($d > 200$ мкм), толщины сетчатки в макуле > 450 мкм.

Через 1 месяц после переключения на имплантат с дексаметазоном, по данным ОКТ, толщина сетчатки в фовеа уменьшилась во всех исследуемых 1–3-й группах: на 38,5, 16,7 и 24,3 соответственно (рис. 1). Через 2 месяца отмечалось дальнейшее уменьшение толщины сетчатки в фовеа, причем в 1-й группе уже на 47,1%, во 2-й группе на 34,5% и в 3-й группе на 42,2%. Через 3 месяца в 1-й группе наблюдалось уже значительное уменьшение

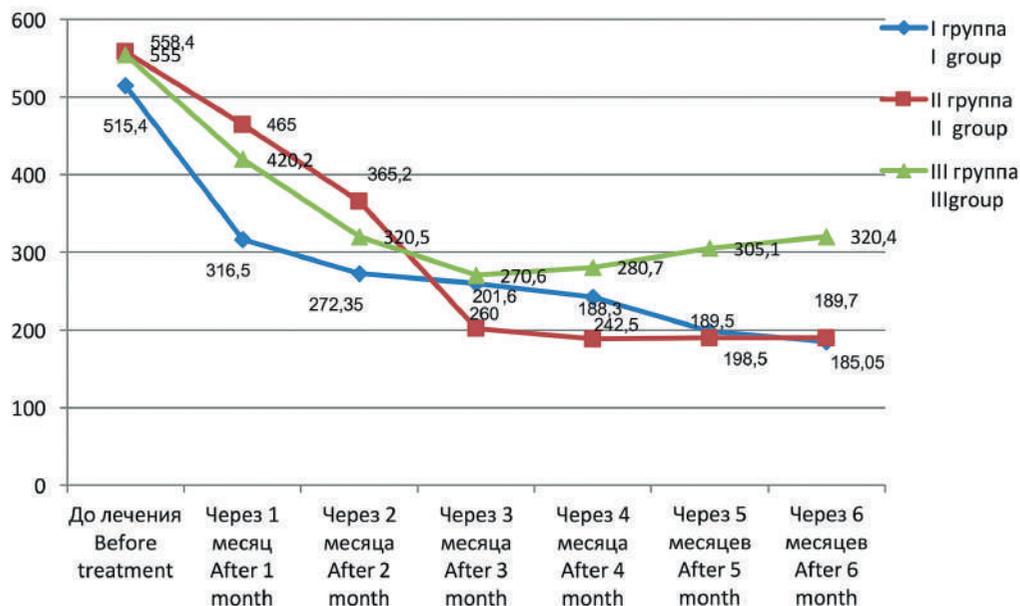


Рис. 1. Динамика толщины сетчатки в макулярной области после имплантации имплантата с дексаметазоном у пациентов с резистентным диабетическим макулярным отеком в сравниваемых группах

Fig. 1. Dynamics of retinal thickness in the macular area after implantation of an implant with dexamethasone in patients with resistant diabetic macular edema in the compared groups

толщины сетчатки в среднем на 60,8% ($p < 0,05$), во 2-й группе – на 63,8% и в 3-й группе – на 51,2%.

Через 6 месяцев в 1-й группе отсутствие отека имело место в 92,9% случаев, или у 26 пациентов, во 2-й – в 87,5% (у 35 пациентов), а в 3-й группе – в 90,5% (у 38).

Помимо нормализации толщины сетчатки после переключения на кортикостероидную терапию, во всех 3 сравниваемых группах уже через 2 месяца отмечалось повышение максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) после лечения в 2 раза. Установлено, что при переключении на ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата произошло повышение остроты зрения в динамике в исследуемых группах соответственно с 0,25 до 0,67, с 0,04 до 0,3 и с 0,38 до 0,6 на фоне уменьшения отека сетчатки (рис. 2). При этом максимальное повышение МКОЗ в 1-й (всего у 92,9% пациентов) и 3-й (у 90,5% пациентов) группах было достигнуто через 4–5 месяцев, после чего острота зрения в них осталась на том же уровне и через полгода. Во 2-й группе наиболее высокое повышение корригированной остроты зрения отмечалось у 87,5% пациентов, причем наибольшая МКОЗ была достигнута только к 6-му месяцу.

В результате проведенного исследования, на основании полученных первичных морфофункциональных характеристик (до проведения анти-VEGF-терапии), была разработана клиническая рабочая классификация ДМО. Согласно предложенной классификации ДМО был разделен нерезистентный и резистентный. Последний, в свою очередь, включает низкорезистентный (к загрузочным инъекциям анти-VEGF-препарата, но с хорошим ответом на 1 инъекцию имплантата с дексаметазоном) и

высокорезистентный (как к загрузочным инъекциям анти-VEGF-препарата, так и к однократной инъекции имплантата с дексаметазоном) (таблица).

Несколько слов необходимо сказать и о таких характеристиках, как, например, отслойка нейроэпителлия, которая отсутствует при нерезистентном ДМО и практически одинаково часто (в 97–99% случаев) наблюдается при резистентном отеке, хотя отчетливой разницы в ее диагностировании при низко- или высокорезистентной степени мы не обнаружили. Это положение касается и гиперрефлекторных очажков, диагностирование которых при нерезистентном ДМО не превышает 5%, а при резистентном отеке имеет место очень часто, варьируя от 94 до 98%, но с небольшой разницей при низко- и высокорезистентной степени.

Учитывая, что в качестве терапии первой линии ДМО или в комбинации с анти-VEGF-препаратом может быть рекомендован имплантат дексаметазона для интравитреальных инъекций [7, 10, 12], наши пациенты, оказавшиеся резистентными к антивазопролиферативной терапии, были переключены на альтернативный вариант пролонгированного лечения – ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата. Следует указать, что, по данным литературы, максимальный терапевтический эффект после интравитреального введения Озурдекса наблюдается в большинстве случаев через 2 месяца и сохраняется на протяжении еще месяца [8, 17]. В нашем исследовании уже через месяц после интравитреальной имплантации препарата у большинства пациентов имела место тенденция к уменьшению толщины центрального отдела сетчатки. Через 3 месяца мы фиксировали уже значительное уменьшение отека и

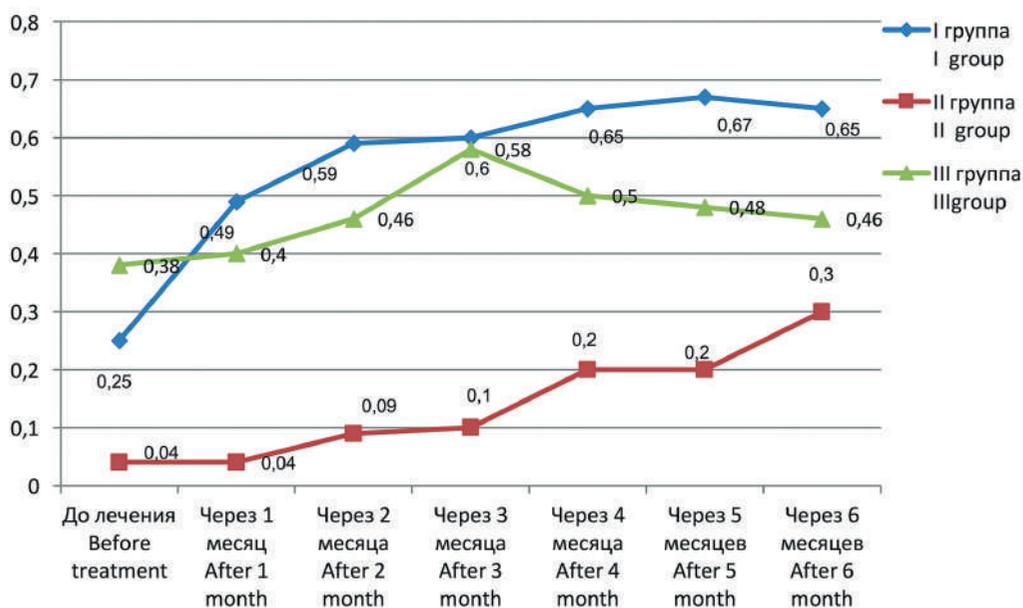


Рис. 2. Динамика остроты зрения при применении имплантата с дексаметазоном у пациентов с диабетическим макулярным отеком в сравниваемых группах

Fig. 2. Dynamics of visual acuity when using an implant with dexamethasone in patients with diabetic macular edema in the compared groups

Таблица

Клиническая классификация ДМО на основании морфофункциональных характеристик сетчатки

Table

Clinical classification of DME based on the morphofunctional characteristics of the retina

Основные характеристики Main characteristics	Нерезистентный Not refractory	Резистентный Refractory	
		низкорезистентный low refractory	высокорезистентный high refractory
Острота зрения Visual acuity	>0,4	<0,3	<0,1
Толщина сетчатки в макулярной области, мкм Retinal thickness in the macular area, μm	<450	>450	>550
Уровень гликированного гемоглобина, ммоль/л Level of glyated hemoglobin, mmol/l	<7,5	>7,5	>8,5
Наличие кист (да/нет) Presence of cysts (yes/no)	20%	80%	90%
Диаметр кист >200 мкм Cyst diameter >200 μm	нет	нет	есть

улучшение структуры сетчатки, через 2 месяца – повышение остроты зрения.

Кроме того, согласно данным научной литературы [8, 9], после 2 лет инъекций, в частности Ранибизумаба, макулярный отек сохранялся в среднем у 23% пациентов, а после 3 лет его применения – у 34,2%. По результатам же проведенного нами исследования процент резистентности к терапии анти-VEGF-препаратами пациентов с ДМО значительно не отличался и варьировал, составляя 20,2%

при терапии Бролуцизумабом, 28,1% – Ранибизумабом и 25,0% – Афлиберцептом. Нужно, однако, отметить, что в нашем исследовании максимальный срок наблюдения за пациентами не превышал 6 месяцев.

Разработанная клиническая классификация резистентности ДМО позволяет принять решение о выборе наиболее эффективного препарата для стартовой терапии исходя из морфофункциональных особенностей сетчатки того или иного пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Частота резистентного диабетического макулярно-го отека при лечении Бролуцизумабом, Ранибизумабом и Афлиберцептом составила соответственно 20,2, 28,1 и 25% соответственно.

Выявлено, что при переключении с терапии Бролуцизумабом, Ранибизумабом, Афлиберцептом на ИВВ дексаметазон-содержащего биодеградируемого имплантата значимое повышение остроты зрения на фоне уменьшения отека сетчатки через 6 месяцев произошло соответственно у 92,9, 87,5 и 90,5% пациентов.

Разработанная клиническая классификация резистентности ДМО к интравитреальной фармакотерапии в зависимости от морфофункциональных особенностей сетчатки пациента способствует принятию оптимального решения в отношении выбора наиболее эффективного препарата для стартовой терапии данного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Кудоярова К.И. К вопросу об эпидемиологии сахарного диабета и диабетической ретинопатии в Республике Башкортостан. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(4): 66–69. [Bikbov MM, Gil'manshin TR, Zainullin RM, Kudoyarova KI. Epidemiology of diabetic retinopathy in the republic of Bashkortostan. *Acta Biomedica Scientifica*. 2019;4(4): 66–69. (In Russ.)] doi: 10.29413/ABS.2019-4.4.9
- Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C, et al. Intravitreal dexamethasone implant Ozurdex® in naïve and refractory patients with different subtypes of diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2019;19(1): 15. doi: 10.1186/s12886-018-1022-9
- Choi MY. Characteristics of diabetic macular edema patients refractory to anti-VEGF treatments and a dexamethasone implant. *PloS One*. 2019;14(9): e0222364. doi: 10.1371/journal.pone.0222364
- Санторо Э.Ю. Опыт применения афлиберцепта в лечении диабетического макулярного отека по стандартному протоколу в реальной клинической практике. *Российский офтальмологический журнал*. 2018;11(4): 80–85. [Santoro EYu. Experiences of using aflibercept in diabetic macular edema treatment: data from routine clinical practice. *Russian ophthalmological journal*. 2018;11(4): 80–85 (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2018-11-4-80-85
- Forrester JV, Kuffova L, Delibegovic M. The Role of Inflammation in Diabetic Retinopathy. *Front Immunol*. 2020;6(11): 583–687. doi: 10.3389/fimmu.2020.583687
- Mesquida M, Drawnel F, Fauser S. The role of inflammation in diabetic eye disease. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4): 427–445. doi: 10.1007/s00281-019-00750-7
- Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F. Clinical guidelines of the European Society of Retinologists (EURETINA) for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2017;25.
- White NH, Sun W, Cleary PA, Tamborlane WV, Danis RP, Hainsworth DP, Davis MD. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010;59: 1244–1253. doi: 10.2337/db09-1216
- Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep*. 2012;12: 364–375. doi: 10.1007/s11892-012-0281-8
- Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, Láins I, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica*. 2018;55: 789–796. doi: 10.1007/s00592-018-1151-x
- Каменских Т.Г., Батищева Ю.С., Колбнев И.О. и др. Опыт антиангиогенной и кортикостероидной терапии диабетического макулярного отека. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2017;13(2): 383–388. [Kamenskikh TG, Batishcheva YuS, Kolbenev IO, et al. Experience of antiangiogenic and corticosteroid therapy of a diabetic macular edema. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal*. 2017;13(2): 383–388. (In Russ.)]
- Martínez AH, Delgado EP, Silva G, et al. Early versus late switch: How long should we extend the anti-vascular endothelial growth factor therapy in unresponsive diabetic macular edema patients? *European Journal of Ophthalmology*. 2020;30(5): 1091–1098. doi: 10.1177/1120672119848257
- Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and Long-term Responses to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in Diabetic Macular Edema: Analysis of Protocol I Data. *American J Ophthalmology*. 2016;172: 72–79. doi.org/10.1016/j.ajo.2016.09.012
- Chawan-Saad J, Wu M, Wu A, Wu L. Corticosteroids for Diabetic Macular Edema. *Taiwan. J Ophthalmol*. 2019;9(4): 233–242. doi: 10.4103/tjo.tjo_68_19
- Elbay A, Kirik F, Ekinici C, Koysak A. Regression of Serous Macular Detachment After Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2019;24. doi: 10.1089/jop.2019.0028
- Chang-Lin J, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52: 80–86. doi: 10.1167/iov.10-5285
- Kodjikian L. International, Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. *BioMed*. 2018;8289253: 16. doi: 10.1155/2018/8289253
- Pacella E, Vestri AR, Muscella R, et al. Preliminary results of an intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with persistent diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*. 2013;7: 1423–1428. doi: 10.2147/OPTH.S48364
- Bikbov MM, Gilmanshin TR, Zainullin RM, et al. Macular pigment optical density and its determinants in a russian population: the ural eye and medical study. *Acta Ophthalmologica*. 2022;100(8): e1691–e1700. doi: 10.1111/aos.15131
- García-Layana A, Figueroa MS, Arias L, et al. Clinical Decision-Making when Treating Diabetic Macular Edema Patients with Dexamethasone Intravitreal Implants. *Ophthalmologica*. 2018;240(2): 61–72. doi: 10.1159/000486800
- Iglicki M, Busch C, Zur D, et al. Dexamethasone implant for diabetic macular edema in naïve compared with refractory eyes. *Retina*. 2019;39(1): 44–51. doi: 10.1097/IAE.0000000000002196

Информация об авторах

Бикбов Мухаррам Мухтарамович – доктор медицинских наук, профессор, директор Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Гильманшин Тимур Риксович – кандидат медицинских наук, заведующий отделением витреоретинальной и лазерной хирургии УфНИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, timdoct@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3896-2630>

Кудоярова Ксения Игоревна – научный сотрудник отделения витреоретинальной и лазерной хирургии УфНИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, pasinkowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

Information about the authors

Mukharram M. Bikbov – MD, Professor, Director of the Ufa Eye Research Institute, Ufa, <https://orcid.org/0000-0002-9476-8883>

Timur R. Gilmanshin – Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Pathology of the macular region of the Ufa Eye Research Institute, Ufa, timdoct@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0002-3896-2630>

Ksenia I. Kudoyarova – researcher of the department of vitreoretinal and laser surgery, of the Ufa Eye Research Institute, Ufa, pasinkowa2012@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-2148-4708>

Вклад авторов

Бикбов М.М. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Гильманшин Т.Р. – редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Кудоярова К.И. – сбор, анализ и обработка материала, статистическая обработка данных, написание текста.

Authors' contributions

Bikbov M.M. – significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

Gilmanshin T.R. – editing, final approval of the version to be published.

Kudoyarova K.I. – collection, analysis and processing of material, statistical data processing, text writing.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Согласие пациента на публикацию: письменного согласия пациентов на публикацию этого материала получено не было. Он не содержит никакой личной идентифицирующей информации.

Конфликт интересов: отсутствует.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Patient consent to publication: written consent from the patients for publication of this material was not obtained. It does not contain any personally identifiable information.

Conflicts of interest: none declared.

Поступила: 12.05.2023

Переработана: 06.07.2023

Принята к печати: 07.07.2023

Originally received: 12.05.2023

Final revision: 06.07.2023

Accepted: 07.07.2023





ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ
ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК 617.713-002

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-17-21>

Новые возможности экспресс-диагностики сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов

М.В. Кравчик¹, А.В. Зайцев¹, Евг.А. Каспарова¹, Е.С. Родина², А.М. Суббот¹, И.А. Новиков¹

¹ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва

²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕФЕРАТ

Широта этиологического спектра инфекционного кератита представляет серьезную проблему в диагностике данного заболевания, так как стандартные методы оказываются неэффективными в выявлении сложно культивируемых и атипичных возбудителей. **Цель.** Представить клинические случаи, где предварительная успешная верификация сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов была проведена на основе сканирующей электронной микроскопии (СЭМ) и лантаноидного контрастирования. **Материал и методы.** В статье описаны два случая инфекционного кератита у пациентов с особым статусом глазной поверхности, при которых стандартное бактериологическое исследование не позволило выявить этиологический агент. **Результаты.** Оптимальный подход к лечению пациентов был выбран с учетом информации, полученной при проведении СЭМ с лантаноидным контрастированием. **Заключение.** Представленные данные свидетельствуют о потенциале лантаноидного контрастирования и СЭМ в качестве дополнительного инструмента для идентификации атипичных возбудителей у пациентов с кератитом и сопутствующими заболеваниями глаза.

Ключевые слова: глазная поверхность, роговица, кератит, сканирующая электронная микроскопия, микробиом, бактерии, грибы

Для цитирования: Кравчик М.В., Зайцев А.В., Каспарова Евг. А., Родина Е.С., Суббот А.М., Новиков И.А. Новые возможности экспресс-диагностики сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 17–21. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-17-21>

Автор, ответственный за переписку: Кравчик Марина Владимировна, kravchik.mv@gmail.com

Original article

New possibilities for express identification of difficult-to-cultivate pathogens in cases with infectious keratitis

M.V. Kravchik¹, A.V. Zaicev¹, Evg.A. Kasparova¹, E.S. Rodina², A.M. Subbot¹, I.A. Novikov¹

¹Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Infectious keratitis poses a significant diagnostic challenge due to the diverse range of causative agents involved, including difficult-to-cultivate and atypical pathogens that are often missed by standard identification methods.

Purpose. This study aims to present clinical cases where the successful preliminary verification of difficult-to-cultivate pathogens in infectious keratitis was achieved using scanning electron microscopy (SEM) and lanthanoid staining.

Material and methods. The article describes two cases of infectious keratitis in patients with a special status of the ocular surface, where conventional bacteriological analysis failed to identify the causative agent.

Results. The optimal approach to the treatment of patients was chosen taking into account the information obtained from SEM with lanthanide contrast.

Conclusion. The results demonstrate the potential of lanthanide staining and SEM as an additional tool for the identification of atypical pathogens in patients with keratitis and concomitant eye diseases.

Key words: ocular surface, cornea, keratitis, scanning electron microscopy, microbiome, bacteria, fungi

For quoting: Kravchik M.V., Zaicev A.V., Kasparova Evg.A., Rodina E.S., Subbot A.M., Novikov I.A. New possibilities for express identification of difficult-to-cultivate pathogens in cases with infectious keratitis. Point of view. East – West. 2023;3: 17–21. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-17-21>

Corresponding author: Marina V. Kravchik, kravchik.mv@gmail.com

АКТУАЛЬНОСТЬ

Широта этиологического спектра инфекционного кератита [1] представляет серьезную проблему в диагностике данного заболевания, так как большинство используемых в клинической практике аналитических методик оказываются неэффективными в выявлении сложно культивируемых и атипичных возбудителей данного заболевания. Между тем помутнения роговицы, возникающие после инфекционного кератита вследствие неадекватной терапии, могут привести к потере зрения, делая необходимым разработку новых диагностических подходов.

На данный момент в диагностике кератитов широко применяются классические микробиологические методы исследования, такие как различные методы окраски и посева на питательные среды. Окрашивание позволяет получить результаты быстро, однако для данного метода существуют определенные недостатки. Агрессивная пробоподготовка может повредить значимые микроорганизмы, а отсутствие специфических красителей (что особенно актуально в отношении атипичных возбудителей) существенно ограничивает эффективность этого метода. Также стоит упомянуть ограничения оптических приборов, не позволяющих подробно оценить морфологию изучаемых объектов.

Посев на питательные среды может довольно точно определить возбудителя заболевания, однако время получения результатов анализа может занимать от нескольких дней до нескольких недель. К тому же для роста некоторых микроорганизмов, в том числе и атипичных возбудителей инфекционных процессов, требуются особые температурные или биохимические условия, не включенные в стандартные протоколы. Более того, существуют микроорганизмы, которые и вовсе не культивируются на известных питательных средах.

В настоящее время все шире применяются высокотехнологичные методы, такие как полимеразная цепная реакция (ПЦР) и метагеномный анализ. Однако ПЦР, несмотря на свою высокую чувствительность, обладает относительно низкой специфичностью, что может приводить к ложноположительным результатам. К тому же перед проведением анализа клиницисту необходимо выбрать определенную панель с довольно ограниченным перечнем патогенов для исследования, в результате чего микроорганизмы, не типичные для инфекции определенной локализации, могут быть пропущены.

Существует быстрый и точный метод диагностики – метагеномный анализ на различных секвенаторах. Однако стоимость анализа даже одного образца довольно велика, а также не исключается возможность получения большого количества ложноположительных результатов, хотя требования к лабораториям, осуществляющим метагеномный анализ, очень высоки.

В настоящее время в Российской Федерации разрабатывается метод диагностики, который потенциально может решить проблему с атипичными возбудителями. Этот метод предполагает использование инновационного красителя на основе редкоземельных металлов лантаноидов, который позволяет мгновенно окрашивать кли-

нические образцы [2]. Суправитальная схема лантаноидного контрастирования предусматривает то обстоятельство, что одноклеточный организм при окрашивании вовлекает в свой метаболизм тяжелые лантаноиды и депонирует их в определенных локациях. Области, маркированные тяжелыми лантаноидами, обладают повышенной яркостью на изображениях в сканирующем электронном микроскопе (СЭМ). При этом от момента поступления пробы в лабораторию до получения первого изображения проходит не более 20 мин. Стоит отметить, что суправитальное экспресс-окрашивание нативного образца предполагает идентификацию на СЭМ клинически значимых микроорганизмов, т.е. именно тех, которые вызывают инфекционный процесс.

Уже показано эффективное использование метода окрашивания лантаноидами в исследованиях механизмов дистрофических заболеваний роговицы [3, 4], а также при визуализации бактерий конъюнктивы [5], микробного сообщества системы слезоотведения [6] и роговичного микробиома в норме [7].

ЦЕЛЬ

Демонстрация применения метода лантаноидного контрастирования и СЭМ в диагностике сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов, не выявляемых в рамках стандартного бактериологического посева на питательные среды.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В данной статье мы описываем два случая инфекционного кератита, этиологию которого не удалось установить с помощью стандартного бактериологического исследования.

В первом клиническом случае представлен пациент М., 37 лет, который через 2 недели после кераторефракционной операции LASIK на правом глазу (OD) отметил покраснение, рези, белесоватое отделяемое. Он обратился к офтальмологу, где был поставлен диагноз: OD – инфекционный кератит. С момента установления диагноза пациенту проводилась местная терапия, включающая антисептики (Picloxydine), антибиотики (Moxifloxacin, Azithromycin), противогрибковые препараты (Fluconazole), нестероидные противовоспалительные препараты (Bromfenac) и глюкокортикостероиды (Betamethasone), а также системный противогрибковый препарат (Terbinafine). Лечение продолжалось один месяц, однако положительная динамика отсутствовала.

Во втором клиническом случае представлен пациент Г., 78 лет, с диагнозом: OD – первичная открытоугольная глаукома (ПОУГ) II стадии, компенсированная на местном гипотензивном режиме (Brinzolamidum, Travoprost). В течение 3 месяцев пациент отмечал слезотечение, покраснение, ощущение инородного тела и дискомфорт на правом глазу. Он обратился к офтальмологу с появлением резких болей и резей в правом глазу, и ему был поставлен диагноз: OD – инфекционный кератит. Было проведено лечение локальными антисепти-

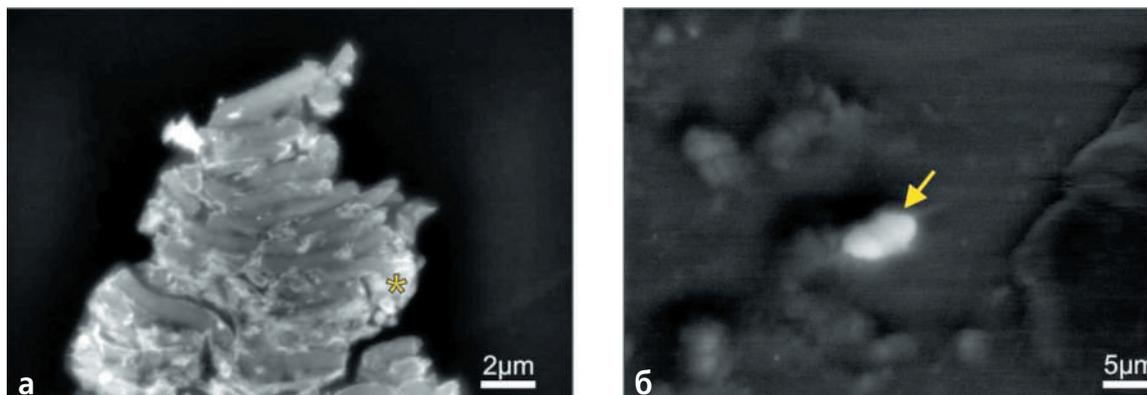


Рисунок. Изображение импрессионной пробы с поверхности роговицы на пластиковом носителе, полученное при помощи СЭМ (BSE, лантаноидное контрастирование): а) клинический случай № 1, множественные палочковидные микроорганизмы, звездочкой обозначен матрикс биопленки; б) клинический случай № 2, стрелка указывает на грибоподобный организм

Figure. Image of an impression sample from the surface of the cornea on a plastic carrier, obtained using SEM (BSE, lanthanide contrast): a) clinical case №1, multiple rod-shaped microorganisms, an asterisk indicates the biofilm matrix; б) clinical case №2, the arrow indicates a fungus-like organism

ками (Picloxydine), антибиотиками (Tetracycline) в течение трех недель без положительной динамики.

Для проведения импрессионной пробы и ее визуализации с использованием СЭМ с лантаноидным контрастированием у пациентов было получено добровольное информированное согласие на проведение исследования и взят биологический материал путем забора образца с глазной поверхности (ГП) стерильным гибким полистироловым носителем. Носитель с адгезированными микробными и эпителиальными клетками обрабатывали реактивами из набора для контрастирования BioREE-B в соответствии с протоколом фирмы-изготовителя (ООО «Глаукон», Россия). Затем данный носитель закрепляли на предметном столике и размещали в камере сканирующего электронного микроскопа EVO LS 10 (Zeiss, Германия). Наблюдения проводили в режиме низкого вакуума при ускоряющем напряжении 21 кВ и токе на образце 60–320 пА. Использовали детектор обратно-рассеянных электронов (BSE).

У пациента, представленного в клиническом случае № 1, импрессионную пробу для проведения визуализации посредством СЭМ с лантаноидным контрастированием проводили спустя 1 месяц после начала лечения, у второго пациента – спустя 3 недели после начала лечения.

Микробиологическое исследование для верификации возбудителя инфекционного процесса у представленных пациентов осуществляли при первичном обращении к офтальмологу в соответствии со стандартными протоколами бактериологического исследования [8], предусматривающими выделение чистых культур микроорганизмов на питательных средах в температурном режиме +37 °С с их последующей идентификацией.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На изображении, полученном при проведении СЭМ с лантаноидным контрастированием, у пациен-

та № 1, были выявлены однотипные палочковидные микроорганизмы, с умеренным удлинением, без образования спор, с четкими контурами внешних оболочек, без жгутиков, без полярных депозитов и корд фактора. Также было отмечено присутствие связывающего бактериальные клетки матрикса (биопленки) (рисунок, а). После получения визуальных данных о присутствии биопленкообразующих бактериальных клеток на ГП, антимикробная терапия пациента была усилена антибиотиком Imipenem, обладающего активностью против бактерий ГП, способных формировать биопленку [9]. В результате инфекционный процесс был купирован.

При этом у пациента, представленного в клиническом случае № 1, стандартное бактериологическое исследование показало наличие *Staphylococcus epidermidis*. Известно, что этот микроорганизм зачастую является виновником контаминации микробиологической пробы [10]. Это позволило предположить, что такой результат стандартного бактериологического анализа оказался ложноположительным. В пользу этого предположения говорит и то, что пациент не отвечал на стандартную антимикробную терапию, о чем было сказано в разделе «Материалы и методы».

У пациента, представленного в клиническом случае № 2, при проведении СЭМ импрессионной пробы с лантаноидным контрастированием, были выявлены овальные крупные клетки, по размеру соответствующие грибковым (рисунок, б). После получения визуальных данных к местному лечению был добавлен антимикотический препарат (Fluconazole), и была достигнута стабилизация процесса. При этом у пациента, представленного в клиническом случае № 2, стандартное бактериологическое исследование оказалось неинформативным: этиологический агент обнаружен не был.

Таким образом, положительная динамика в состоянии ГП после корректировки терапии по результатам импрессионной пробы позволяет сделать вывод о том,

что стандартное бактериологическое исследование в клинических случаях оказалось неинформативным для установления этиологического агента, а оптимальный подход к лечению пациентов был определен с использованием информации, полученной при проведении СЭМ с лантаноидным контрастированием.

ОБСУЖДЕНИЕ

По морфологическим признакам микроорганизм, идентифицированный с помощью СЭМ и лантаноидного контрастирования, в первом случае был схож с биопленкообразующими представителями рода *Moraxella*, которые известны как атипичный возбудитель тяжелых поражений глаза [11]. Характерной особенностью данного возбудителя является то, что представители рода *Moraxella* растут и размножаются в относительно низкотемпературных условиях, что объясняет отсутствие этих микроорганизмов в результатах стандартного посева.

Фенотипические признаки, обнаруженные с помощью СЭМ и лантаноидного контрастирования во втором клиническом случае, позволили предположить, что возбудителем инфекционного кератита являлся гриб рода *Cladosporium*. В пользу этого свидетельствует то, что оптические изображения его отдельных клеток морфологически полностью соответствуют изображениям, полученным на СЭМ. Для идентификации грибковой инфекции требуются специальные питательные среды, что объясняет отсутствие этих микроорганизмов в результатах стандартного посева.

Можно предположить, что присутствие атипичных возбудителей в представленных клинических случаях объясняется особым статусом ГП у наших пациентов. Постоянный контакт поверхности роговицы с окружающей средой, а также ее бессосудистый статус требуют лишь незначительного ухудшения иннервации и трофики для возможного появления жизнеспособных микроорганизмов с отличным от стандартных условием культивирования. Такой статус ГП может возникнуть в случае кераторефракционных вмешательств [12], как у пациента № 1, при глаукоме [13], как у пациента № 2, или при состояниях, приводящих к нейротрофическому кератиту. Исходя из этого, можно рекомендовать метод лантаноидного контрастирования и СЭМ для верификации возбудителей в случаях кератита, возникающего у пациентов с отягощенным анамнезом в отношении трофического статуса ГП.

Стоит также отметить, что разрешение электронного микроскопа не лимитировано особенностями световых оптических приборов, а определяется пределом в сканирующем микроскопе, что позволяет использовать совершенно новые морфометрические данные для дифференциальной диагностики таких инфекций. В настоящий момент ведутся работы по отработке метода экспресс-диагностики возбудителей инфекционных заболеваний с привлечением возможностей машинного обучения для экспресс-диагностики, что поможет масштабировать применение СЭМ с лантаноидным контрастированием.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование лантаноидного контрастирования и сканирующего электронного микроскопирования позволило обнаружить возбудителей, которые не выявлялись при стандартных бактериологических исследованиях. Было показано, что СЭМ с лантаноидным контрастированием можно рекомендовать как один из инструментов диагностики сложно культивируемых возбудителей инфекционных кератитов. Особенно актуальным этот метод становится для пациентов, гомеостаз ГП которых может быть нарушен вследствие существующих сопутствующих заболеваний, ухудшающих ее трофику.

Представленные данные свидетельствуют о потенциале лантаноидного контрастирования и СЭМ в качестве дополнительного инструмента для идентификации атипичных возбудителей и определения оптимального подхода к лечению кератита у пациентов с особым статусом ГП.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ting DSJ, Ho CS, Deshmukh R, Said DG, Dua HS. Infectious keratitis: an update on epidemiology, causative microorganisms, risk factors, and antimicrobial resistance. *Eye (Lond)*. 2021;35(4): 1084–1101. doi: 10.1038/s41433-020-01339-3
2. Novikov I, Subbot A, Turenok A, Mayanskiy N, Chebotar I. A rapid method of whole cell sample preparation for scanning electron microscopy using neodymium chloride. *Micron*. 2019;124: 102687. doi: 10.1016/j.micron.2019.102687
3. Новиков И.А., Суббот А.М., Труфанов С.В., Текеева Л.Ю. Новый взгляд на ультраструктуру комплекса клеточной адгезии эпителия роговицы. Точка зрения. Восток — Запад. 2017;1: 64–66. [Novikov IA, Subbot AM, Trufanov SV, Tekeeva LY. A new look on the ultrastructure of the cell adhesion complex of the corneal epithelium. *Tochka zreniya. Vostok – Zapad*. 2017;1: 64–66. (In Russ.)]
4. Аветисов С.Э., Труфанов С.В., Новиков И.А., Суббот А.М., Федоров А.А. Визуализация структуры эпителия роговицы методом сканирующей электронной микроскопии с лантаноидным контрастированием на основе Ca/Nd изоморфного замещения в Ca-зависимых молекулярных системах. Вестник офтальмологии. 2016;132(6): 11–19. [Avetisov S, Trufanov SV, Novikov IA, Subbot AM, Fedorov AA. SEM visualization of corneal epithelium through lanthanoid staining based on Ca/Nd isomorphous substitution in Ca-dependent molecular systems. *Vestnik Oftalmologii*. 2016;132(6): 11–19. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2016132611-19
5. Халатян А.С., Пимонова О.И., Суббот А.М., Новиков И.А. Экспресс-метод визуализации микробиоты глазной поверхности. Современные технологии в офтальмологии. 2020;4: 264–265. [Khalatyan AS, Pimonova OI, Subbot AM, Novikov IA. Rapid test of eye surface microbiota visualization. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2020;4: 264–265. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-264-265
6. Yartsev V, Zolotenkova G, Kasparova E, Kislov M, Rodina E, Novikov I, Atkova E. Ocular microbiome features in patients with chronic alcoholism. *Abstractband DOG*. 2022. *Die Ophthalmologie*. 2022;119(Suppl 3): 287. doi: 10.1007/s00347-022-01723-2
7. Кравчик М.В., Родина Е.С., Суббот А.М., Пимонова О.И., Фетцер Е.И., Новиков И.А. Визуализация нормальной микрофлоры глазной поверхности посредством импрессионной пробы с использованием сканирующего электронного микроскопа и лантаноидного контрастирования. Вестник офтальмологии. 2022;138(6): 5–13. [Kravchik MV, Rodina ES, Subbot AM, Pimonova OI, Fettser EI, Novikov IA. Visualization of normal ocular surface microflora via impression cytology

- sample using scanning electron microscopy with lanthanide contrasting. *Vestnik oftalmologii*. 2022;138(6): 5–13. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma20221380615
8. Методики клинических лабораторных исследований. Под ред. Меньшикова В.В. М.: Издательство Лабора; 2009. [Metodiki klinicheskikh laboratornyh issledovanij. Pod red. Men'shikova VV. M.: Izdatel'stvo Labora; 2009. (In Russ.)]
 9. Kivanc SA, Budak BA, Kivanc M, Cevik SG, Gullulu G, Ozmen AT, Yucel AA. The effects of sub-and above-MIC concentrations of vancomycin, linezolid and imipenem on *Staphylococcus* spp. isolated from ocular surface. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2016;57(12): 5401–5401.
 10. Richter SS, Beckmann SE, Croco JL, Diekema DJ, Koontz FP, Pfaller MA, Doern GV. Minimizing the workup of blood culture contaminants: implementation and evaluation of a laboratory-based algorithm. *J Clin Microbiol*. 2002;40(7): 2437–2444. doi: 10.1128/JCM.40.7.2437-2444.2002
 11. LaCrocce SJ, Wilson MN, Romanowski JE, Newman JD, Jhanji V, Shanks RMQ, Kowalski RP. *Moraxella nonliquefaciens* and *M. osloensis* Are Important *Moraxella* Species That Cause Ocular Infections. *Microorganisms*. 2019;7: 163. doi: 10.3390/microorganisms7060163
 12. Cruzat A, Pavan-Langston D, Hamrah P. In vivo confocal microscopy of corneal nerves: analysis and clinical correlation. *Seminars in ophthalmology*. 2010;25(5-6): 171–177. doi: 10.3109/08820538.2010.518133
 13. Galassi F, Giambene B, Corvi A, Falaschi G. Evaluation of ocular surface temperature and retrobulbar haemodynamics by infrared thermography and colour Doppler imaging in patients with glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(7): 878–881. doi: 10.1136/bjo.2007.114397

Информация об авторах

Кравчик Марина Владимировна – кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, kravchik.mv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5764-4198>

Зайцев Алексей Владимирович – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, al.zayceff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-1599-5138>

Каспарова Евгения Аркадьевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, kasparova_jane@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0534-1536>

Родина Елизавета Сергеевна – аспирант ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, rodina.elizavet4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5525-1793>

Суббот Анастасия Михайловна – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, kletkagb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>

Новиков Иван Александрович – старший научный сотрудник ФГБНУ «НИИ глазных болезней им. М.М. Краснова», Москва, i.novikov@niigb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4898-4662>

Information about the authors

Marina V. Kravchik – Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, kravchik.mv@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0001-5764-4198>

Alexey V. Zaitsev – Candidate of Medical Sciences, Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, al.zayceff@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-1599-5138>

Evgeniya A. Kasparova – Candidate of Medical Sciences, Leading Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, kasparova_jane@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0534-1536>

Elizaveta S. Rodina – assistant during the First Moscow State Medical University named after I.M. Sechenov, Moscow, rodina.elizavet4@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0002-5525-1793>

Anastasia M. Subbot – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, kletkagb@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-8258-6011>

Ivan A. Novikov – Senior Researcher at the M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, i.novikov@niigb.ru, <https://orcid.org/0000-0003-4898-4662>

Вклад авторов

Кравчик М.В. – сбор и обработка материала, написание текста.

Зайцев А.В. – сбор и обработка материала.

Каспарова Евг.А. – сбор и обработка материала.

Родина Е.С. – сбор и обработка материала.

Суббот А.М. – концепция исследования.

Новиков И.А. – концепция исследования, редактирование текста.

Authors' contributions

Kravchik M.V. – collecting and processing material, writing text.

Zaitsev A.V. – collection and processing of material.

Kasparova Evg.A. – collection and processing of material.

Rodina E.S. – collection and processing of material.

Subbot A.M. – research concept.

Novikov I.A. – research concept, text editing.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of interest: none declared.

Поступила: 07.07.2023.

Переработана: 21.07.2023.

Принята к печати: 03.08.2023

Originally received: 07.07.2023

Final revision: 21.07.2023

Accepted: 03.08.2023



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ ORIGINAL ARTICLES

Научная статья
УДК 616.-089.843
DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-22-26>

Морфологическое обоснование применения альтернативного аллотрансплантата для офтальмохирургии

О.Р. Шангина, Л.А. Мусина, Р.А. Хасанов

Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Цель. Морфологическая оценка фиброархитектоники диспергированных аллотрансплантатов, изготовленных из кадаверной широкой фасции бедра. **Материал и методы.** Проведено изучение морфологии кадаверной ткани широкой фасции бедра, изготовленных из нее цельных консервированных в спирте и измельченных трансплантатов (по 10 образцов). Выполнялись световая микроскопия коллагеновых волокон (толщины пучков и просветов между ними) и выявление в образцах гликозаминогликанов (гистохимическая реакция Хейла). **Результаты.** Исследования образцов широкой фасции бедра, прошедших технологическую обработку, показали, что структура самой ткани и гликозаминогликаны в ее составе сохраняются, наблюдается лишь незначительное разволокнение пучков коллагеновых волокон. В то же время клеточные элементы подвергаются полному разрушению, что способствует снижению иммуногенности аллотрансплантата. Установлено, что в целом диспергированные аллотрансплантаты обладают такими же свойствами, как нативные и консервированные. **Заключение.** Технологии физико-химической обработки донорских тканей, измельчения, фракционирования и радиационной стерилизации позволяют сохранять фиброархитектонику широкой фасции бедра при изготовлении диспергированных аллотрансплантатов, что важно для регенераторных процессов при их применении в офтальмохирургии.

Ключевые слова: морфологическое исследование, фиброархитектоника, широкая фасция бедра, структура, трансплантаты, инъекционная форма биоматериала

Для цитирования: Шангина О.Р., Мусина Л.А., Хасанов Р.А. Морфологическое обоснование применения альтернативного аллотрансплантата для офтальмохирургии. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 22–26. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-22-26>

Автор, ответственный за переписку: Шангина Ольга Ратмировна, alloolga@mail.ru

Original article

Morphological Validation of the Alternative Allograft Use in Ophthalmic Surgery

O.R. Shangina, L.A. Musina, R.A. Khasanov

Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. Morphological assessment of fibroarchitectonics of dispersed allografts made of cadaveric fascia lata. **Material and methods.** The morphological study of cadaveric fascia lata, made of its whole spirits-preserved and crushed grafts (10 samples each) was carried out. Light microscopy of collagen fibers (thickness of fiber bundles and gaps between them) in glycosaminoglycans (Hale's histochemical reaction) was performed. **Results.** Studies of fascia lata samples which underwent technological processing showed that the tissue structure and its glycosaminoglycans are preserved; there was only a slight defibrination of collagen fiber bundles. At the same time cellular elements undergo complete destruction which reduces the immunogenicity of allograft. It has been established that, in general, dispersed allografts have the same properties as native and preserved ones. **Conclusion.** Physicochemical processing of donor tissues, its crushing, fractioning and radiant sterilization allow to keep fibroarchitectonics of fascia lata when making dispersed allografts, what is important for regenerative processes in ophthalmic surgery.

Key words: morphological study, fibroarchitectonics, fascia lata, structure, grafts, injectable biomaterials

For quoting: Shangina O.R., Musina L.A., Khasanov R.A. Morphological Validation of the Alternative Allograft Use in Ophthalmic Surgery. Point of view. East – West. 2023;3: 22–26. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-22-26>

Corresponding author: Olga R. Shangina, alloolga@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящее время Россия обладает самыми высокотехнологичными методиками в области разработки и внедрения биоматериалов для регенеративной хирургии, а тканевые банки нашей страны могут при необходимости обеспечить практически полное замещение «импорта» в этой стратегически важной медицинской-социальной сфере [1].

Как известно, в пластической офтальмохирургии имеются следующие направления: с применением ауто- и аллотканей, а также синтетических материалов. Однако возможности использования для пластики местных тканей, которые хорошо врастают в окружающие ткани, получая достаточное питание, и легко приспособляются к новым функциональным условиям, ограничены небольшими размерами дефекта. Направление пластики с использованием синтетических материалов без условно позитивно сказалось на результатах пластической хирургии. Однако не все варианты такой пластики способны обеспечить сшивание тканей без натяжения, при этом не следует забывать и о возможных серьезных осложнениях (свищи, инфекция, отторжение имплантата и пр.) или недоступности синтетического материала.

При отсутствии необходимых синтетических материалов или высоком риске выполнения пластики с их использованием, а также невозможности проведения операции с применением местных (перемещенных) тканей, целесообразно рассмотреть вопрос об использовании для этих целей аллотрансплантатов (АТ). Их получают в результате соответствующей физической или химической обработки разных донорских тканей (амниотической мембраны, твердой мозговой оболочки, склеры и т.д.), и они остаются одними из наиболее востребованных биоматериалов для применения в пластической и восстановительно-реконструктивной хирургии, в том числе в офтальмологии. АТ активируют регенеративные процессы, замещаются новообразованной тканью и имеют существенные преимущества в виде биосовместимости, моделируемости и желаемой биомеханики, причем широкое их разнообразие основано на различных методах консервации/стерилизации [2–5].

Различные разработанные виды биоматериалов «Аллоплант» широко используются в общей, сердечно-сосудистой, пластической, челюстно-лицевой и нейрохирургии, стоматологии, проктологии, гинекологии, а также применяются для акупунктурного введения и в офтальмологии [6].

Необходимо отметить, что в последние годы, на фоне развития инновационных хирургических методик, спрос на биоматериалы для трансплантации существенно увеличился. Это обусловило необходимость иметь в арсенале хирургов разнообразные альтернативные трансплантаты, в том числе хорошо зарекомендовавшие себя лиофилизированные ткани из широкой фасции бедра (ШФБ) – Fascia lata [7–9]. Кроме того, в настоящее время в офтальмологии стали широко применяться инъекционные формы аллогенных биоматериалов при лечении рубцов век, патологии роговицы глаза (язвы, кератоконус и др.), пигментной дегенерации

сетчатки, неврита зрительного нерва, макулодистрофии, хориоретинальных дистрофий различной этиологии, высокой миопии [10–14].

С учетом возросших потребностей клиник в инъекционных биоматериалах, становится актуальным поиск новых видов соединительной ткани, из которых можно изготавливать диспергированные АТ. С целью подбора необходимой для изготовления диспергированных биоматериалов ткани ранее были проведены комплексные исследования с использованием кадаверной ШФБ.

ЦЕЛЬ

Морфологическая оценка фиброархитектоники диспергированных АТ, изготовленных из кадаверной ШФБ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе использовались аллогенные биоматериалы: нативные кадаверные ткани ШФБ человека, изготовленные из нее консервированные в 70% спирте и измельченные (диспергированные) – по 10 образцов. Обработка тканей осуществлялась по технологии, разработанной в ВЦППХ, в частности, диспергированные АТ подвергались физико-химической обработке, высушиванию-лиофилизации, измельчению, фракционированию, радиационной стерилизации.

Нативные ткани из кадаверной ШФБ фиксировали в 10% растворе забуференного (рН 7,0) по Лилли формалина. После обезвоживания в спиртах фиксированные нативные ткани и консервированные в 70% этаноле АТ заливали в парафин по стандартной методике. Из диспергированных АТ готовили мазки. Парафиновые срезы и мазки окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и проводили гистохимическую реакцию на выявление гликозаминогликанов (ГАГ) по методу Хейла. Измерение толщины пучков коллагеновых волокон (КВ) и просветов между ними на гистологических препаратах проводили с использованием светового микроскопа AxioImager Z1 при общем увеличении микроскопа $\times 200$ и программы анализа изображений Axiovision (CarlZeiss, Германия).

При гистохимическом исследовании использовалась полуколичественная оценка полученных результатов (принцип Астальди, основанный на выявлении различной степени интенсивности специфической окраски после постановки гистохимической реакции). Парафиновые срезы изготавливали на ротационном микротоме LEICA RM 2145 (LEICA, Германия). Микроскопирование и фотографирование всех окрашенных препаратов производили на микроскопе марки LEICADMD 108 (LEICA, Германия).

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.1. Рассчитывали групповые показатели суммарной статистики – среднюю арифметическую величину (M) и ошибку средней (m). Сравнение данных проводили с помощью параметрического метода t-критерия Стьюдента. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

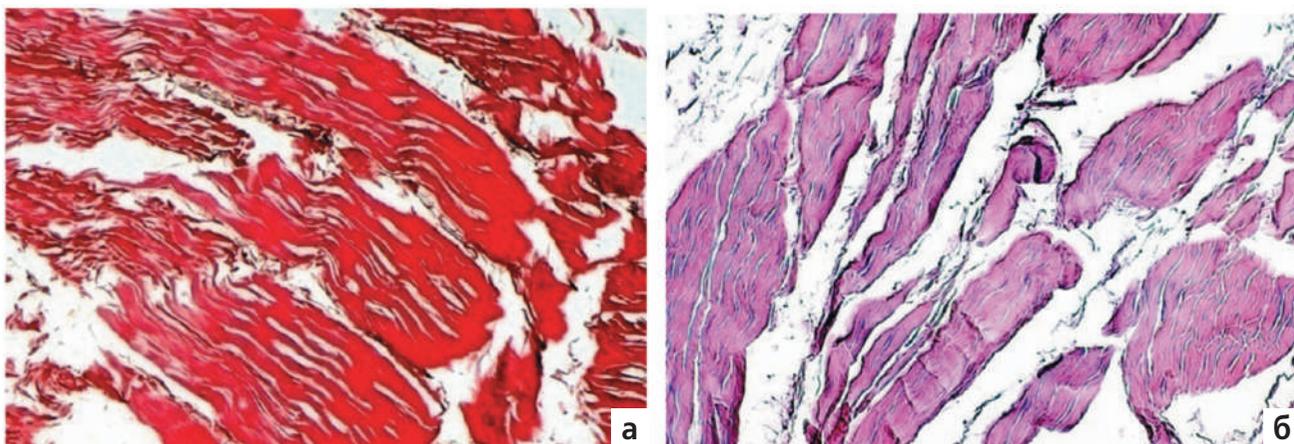


Рис. 1. Фиброархитектоника консервированного АТ широкой фасции бедра человека: а – окраска по Ван Гизону, увел. 100; б – окраска гематоксилином и эозином, увел. 200

Fig. 1. Fibroarchitectonics of dispersed fascia lata allografts: а – Van Gieson's stain, $\times 100$; б – H&E stain, $\times 200$

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гистология нативной кадаверной ткани ШФБ хорошо известна. Сухожильные пластины волокнистой соединительной ткани состоят из плотно упакованных КВ (с удлиненными между ними ядрами фибробластических клеток), которые окрашиваются по Ван Гизону в ярко-красно-оранжевые тона. Фасции трудно растяжимы, поскольку КВ, точнее их пучки, находятся в нескольких слоев друг над другом. При этом между ними визуализируются прослойки рыхлой соединительной ткани (ПРСТ). В каждом отдельном слое пучки КВ лежат параллельно друг к другу и ориентированы в одном направлении, которое не совпадает с направлением в соседнем слое. Отдельные солитарные пучки тонких КВ регистрируются связанными между собой при переходе их от одного слоя в другой. Такая структура обеспечивает оптимальные прочностные свойства фасции. Кроме КВ, в ткани фасции есть и тонкие эластические волокна.

Коллагеновый каркас и тинкториальные свойства ткани после обработки сохранялись полностью, КВ также окрашивались пикрофуксином в ярко-красный цвет (рис. 1, а). При этом клеточные элементы после обработки подвергались полному разрушению, что обуславливает уменьшение иммуногенности АТ (рис. 1, б).

Микроструктура волокнистого остова консервированных АТ сохранена. Так, КВ в пределах каждого пучка также ориентированы в одном направлении, а волоконистые пучки в разных слоях фасции – под углом друг к другу. Сохраняются ПРСТ между слоями плотно уложенных КВ. На этом фоне, однако, отмечалось существенное уменьшение толщины пучков КВ (варианты 36,64–89,68, в среднем $63,49 \pm 14,12$) и достоверное увеличение межпучковых пространств (19,78–63,03, в среднем $42,96 \pm 10,44$) в консервированном АТ ШФБ по сравнению с нативной тканью (89,73–147,72, в среднем $116,44 \pm 14,22$, и 3,94–21,73, в среднем $10,01 \pm 3,56$ соответственно). Вероятно, после обработки в АТ происхо-

дит слабо выраженное разволокнение пучков КВ, что, однако, не сказывается на качестве конечного продукта – диспергированного биоматериала.

Гистохимические исследования показали, что в нативной кадаверной ткани ШФБ плотные волоконистые пучки окрашивались преимущественно в синие и голубые тона, что свидетельствует о значительном содержании ГАГ и соответствующей положительной реакции, оцененной нами в ++ (рис. 2, а). Там, где пучки КВ были широкими, преобладало интенсивное окрашивание эозином, хотя ГАГ и определялись в местах разволокнения и рыхлых прослойках между пучками. Это мы оценили как слабopоложительную реакцию (+).

Следует отметить, что в консервированных АТ, изготовленных из ткани ШФБ, после соответствующей обработки ткани содержание ГАГ преимущественно определялось в виде положительной реакции в ++ (рис. 2, б). Только иногда визуализировались небольшие зоны со слабopоложительной реакцией (+), где широкие пучки толстых КВ местами окрашивались эозином, а более тонкие волокна между ними – в синий цвет.

В диспергированных формах АТ, так же как и в образцах нативной ткани и консервированном биоматериале при окраске по Ван Гизону, КВ окрашивались пикрофуксином в ярко-красные тона. Это наглядно свидетельствовало в пользу сохранности их микроструктуры (рис. 3, а). Частицы АТ, окрашиваясь в синий цвет, давали положительную реакцию (++) на высокое содержание в них ГАГ (рис. 3, б).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что в диспергированных АТ ШФБ, после прошедшей технологической обработки (состоящей из 5 основных этапов), деструктивных процессов не отмечалось. Сохранение основных свойств нативных и цельных образцов ШФБ, безусловно, может свидетельствовать о сохранности регенеративного потенциала АТ. Важным моментом является то, что при изготовлении АТ происходит удаление клеточных элементов, ответственных за его иммуногенность на фоне максимального сохранения КВ

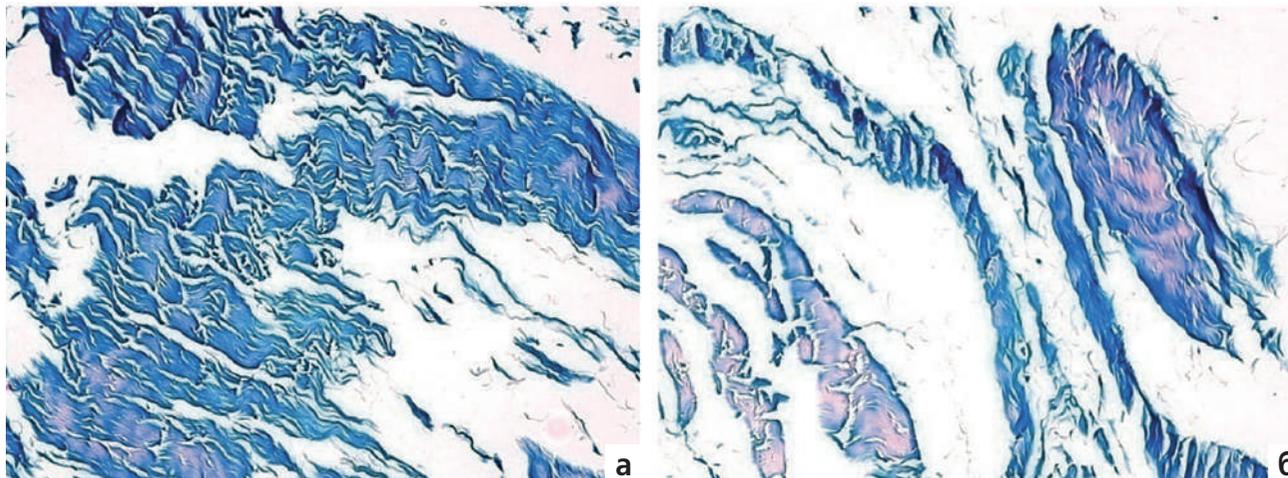


Рис. 2. Результаты гистохимической положительной реакции (++) на выявление ГАГ в образцах широкой фасции бедра (сине-голубые цвета): а – нативная кадаверная ткань ШФБ, увел. 200; б – консервированный аллотрансплантат ШФБ, увел. 200

Fig. 2. Histochemical positive reaction (++) of GAG in fascia lata samples (blue colours): а – native cadaver tissue of fascia lata, x200; б – preserved fascia lata allograft, x200

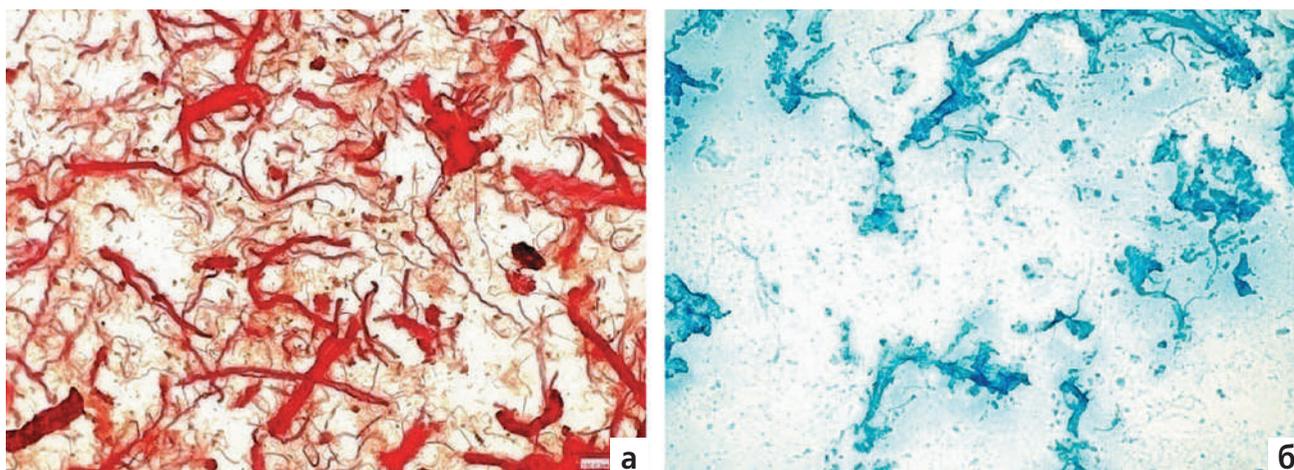


Рис. 3. Фиброархитектоника диспергированного АТ широкой фасции бедра: а – окраска по Ван Гизону, увел. 200; б – положительная реакция Хейла на содержание ГАГ, увел. 200

Fig. 3. Fibroarchitectonics of dispersed fascia lata allografts: а – Van Gieson's stain, x200; б – positive Hale test for GAG, x200

и ГАГ, играющих весьма значительную роль в процессе регенерации тканей. Таким образом, данные исследования подтвердили желаемое качество диспергированных АТ ШФБ и требования, предъявляемым к готовым образцам АТ из соединительной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Технологии физико-химической обработки донорских тканей, измельчения, фракционирования и радиационной стерилизации позволяют сохранять фиброархитектонику ШФБ при изготовлении диспергированных

АТ, что важно для регенераторных процессов при их использовании в офтальмохирургии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Шангина О.Р. Роль многопрофильного тканевого банка в разработке и клинической реализации технологии регенеративной хирургии. Практическая медицина. 2019;17(1): 2–23. [Shangina OR. The role of a multidisciplinary tissue bank in development and clinical implementation of regenerative surgery technology. Practical Medicine. 2019;17(1): 2–23. (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-1-17-19

2. Покровская Е.М. Современные трансплантаты для восстановления костных дефектов в ринологии. Вестник оториноларингологии. 2015;80(4): 22–26. [Pokrovskaya EM. The modern transplants for the restoration of bone defects in rhinology. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2015;80(4): 22–26. (In Russ.)] doi: 10.17116/otorino201580422-26
3. Рончевич Н., Савкович З., Нигматуллин Р.Т. Травматические переломы глазницы и отношение к ним. Российский офтальмологический журнал. 2016;9(3): 101–109. [Ronchevich R, Savkovich Z, Nigmatullin RT. Traumatic orbital fractures and various approaches to their treatment. Russian Ophthalmological Journal. 2016;9(3): 100–108. (In Russ.)] doi: 10.21516/2072-0076-2016-9-3-100-108
4. Семенов Ф.В., Соколов М.Ю. Применение трансплантатов при реконструктивной хирургии ретроимпанального отдела среднего уха. Российская оториноларингология. 2017;6(91): 110–117. [Semenov FV, Sokolov M Yu. The use of grafts in reconstructive surgery of the retrotympanic area of the middle ear. Vestnik Oto-Rino-Laringologii. 2017;6(91): 110–117. (In Russ.)] doi: 10.18692/1810-4800-2017-6-110-117
5. Нигматуллин Р.Т., Кутушев Р.З. Ксенотрансплантация тканей: фрагменты истории зарождения и перспективы ее развития. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(4): 75–80. [Nigmatullin RT, Kutushev RZ. Xenotransplantation of tissues: fragments of history and development prospects. Bashkortostan Medical Journal. 2021;16(4): 75–80. (In Russ.)]
6. Мулдашев Э.Р. Технологии «Аллоплант» как инновационная модель регенеративной хирургии. Практическая медицина. 2019;17(1): 2–23. [Muldashv ER. Alloplant technology as the innovational model of regenerative surgery. Practical medicine. 2019;17(1): 2–23. (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-1-12-16
7. Липский К.Б., Истранов А.Л., Нуралиев М.Х. Фасциальные аллотрансплантаты при проблемных ситуациях в ринопластике. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии. 2005;3: 81–82. [Lipsky KB, Istranov AL, Nuraliev MKh. Facial grafts in the problem situation of rhinoplasty. Annals of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery. 2005;3: 81–82. (In Russ.)]
8. Malhotra R, Sheikh I, Dheansa B. The management of eyelid burns. Surv Ophthalmol. 2009;54: 356–371. doi: 10.1016/j.survophthal.2009.02.009
9. Шангина О.Р., Булгакова Л.А. Структурные особенности лиофилизированных тканей и возможности их клинического применения. Практическая медицина. 2019;17(1): 2–23. [Shangina OR, Bulgakova LA. Structural peculiarities of lyophilized tissues and possibilities of their clinical application. Practical medicine. 2019;17(1): 2–23. (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-1-20-23
10. Шакиров Р.Ф. Изменение толщины роговицы при кератоконусе до и после перилимбального введения диспергированного биоматериала «Аллоплант». Вестник Оренбургского государственного университета. 2012;12: 229–230. [Shakirov RF. Changes of the cornea thickness in keratoconus following perilimbal injection of dispersed alloplant biomaterial. Vestnik of Orenburg State Pedagogical University. 2012;12: 229–230. (In Russ.)]
11. Галимова В.У., Шакиров Р.Ф., Гареев Е.М. Результаты лечения больных кератоконусом диспергированным в различной степени биоматериалом «Аллоплант». Офтальмологические ведомости. 2013;1: 26–28. [Galimova VU, Shakirov RF, Gareev EM. The results of the keratoconus treatment of different degree by alloplant dispersed biomaterial. Ophthalmology Reports. 2013;1: 26–28. (In Russ.)]
12. Корнилаева Г.Г., Гафаров И.З., Карушин О.И., Корнилаева М.П. Хирургическое лечение неврита зрительного нерва с применением биоматериалов «Аллоплант». Практическая медицина. 2019;17(1): 34–38. [Kornilava GG, Gafarov IZ, Karushin OI,

- Kornilava MP. Surgical treatment of optic neuritis using Alloplant biomaterials. Practical Medicine. 2019;17(1): 34–38. (In Russ.)] doi: 10.32000/2072-1757-2019-1-34-38
13. Корнилаева Г.Г., Корнилаева М.П., Примов Р.Э., Волгарева Е.А., Шангина О.Р. Алгоритм выбора биоматериалов Аллоплант при посттравматических стафиломах. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(4): 19–22. [Kornilava GG, Kornilava MP, Primov RE, Volgareva EA, Shangina OR. The Alloplant biomaterial selection algorithm in posttraumatic staphylomas. Bashkortostan Medical Journal. 2021;16(4): 19–22. (In Russ.)]
 14. Мусин У.К. Применение ревазуляризирующей операции при макулодистрофии. Медицинский вестник Башкортостана. 2021;16(4): 53–56. [Musin UK. Application of revascularization surgery in macular degeneration. Bashkortostan Medical Journal. 2021;16(4): 53–56. (In Russ.)]

Информация об авторах

Шангина Ольга Ратмировна – доктор биологических наук, профессор, заведующая лабораторией консервации тканей, ведущий научный сотрудник, ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, aloolga@mail.ru, <https://orcid/0000-0003-1686-1254>

Мусина Ляля Ахияровна – доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела морфологии ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, morphoplant@mail.ru, <https://orcid/0000-0003-1237-9284>

Хасанов Руслан Алмазович – к.ф.н., ведущий научный сотрудник лаборатории консервации тканей ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, khrusall@mail.ru, <https://orcid/0000-0002-3978-3976>

Information about the authors

Olga R. Shangina – Doct. of Sci. (Biol.), professor, Head of Tissue Preservation Laboratory, leading researcher, Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University of Health of Russia, Ufa, aloolga@mail.ru, <https://orcid/0000-0003-1686-1254>

Lyalya A. Musina – Doct. of Sci. (Biol.), leading researcher of the Morphology Department Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University of Health of Russia, Ufa, morphoplant@mail.ru, <https://orcid/0000-0003-1237-9284>

Ruslan A. Khasanov – Cand. of Sci., leading researcher of Tissue Preservation Laboratory, Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University of Health of Russia, Ufa, khrusall@mail.ru, <https://orcid/0000-0002-3978-3976>

Вклад авторов

Шангина О.Р. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, сбор, анализ и обработка материала, консультирование электронно-микроскопических препаратов, написание, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.
Мусина Л.А. – сбор, анализ и обработка материала, описание электронно-микроскопических препаратов, написание, редактирование.
Хасанов Р.А. – сбор, анализ и обработка материала.

Authors' contributions

Shangina O.R. – substantial contributions to the conception and design, acquisition, analysis, processing, supervision, writing, final approval of the version to be published.

Musina L.A. – acquisition, analysis and processing, writing, editing.

Khasanov R.A. – acquisition, analysis and processing.

Финансирование: авторы не получили финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of interest: none declared.

Поступила: 28.03.2023

Переработана: 15.05.2023

Принята к печати: 25.05.2023

Originally received: 28.03.2023

Final revision: 15.05.2023

Accepted: 25.05.2023



ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 617.713

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-27-32>

Поражения глаз при гранулематозе Вегенера

А.Э. Бабушкин, Г.З. Исрафилова

Уфимский НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Гранулематоз Вегенера (ГВ), или гранулематоз с полиангиитом, – первичный системный некротизирующий васкулит мелких и среднего калибра сосудов с развитием очагов гранулематозного воспаления. Это тяжелое прогрессирующее заболевание, предположительно аутоиммунного характера, которое при отсутствии основы лечения – иммуносупрессивной терапии (подавление активности заболевания, поддержание ремиссии и лечение рецидивов) – может привести к смерти пациента. В клинике ГВ превалирует поражение верхних дыхательных путей, глаз, легких и почек. Довольно часто при данном заболевании поражается глаз, нередко уже на ранних стадиях. Обычно орган зрения бывает задействован на фоне развития воспалительного процесса верхних дыхательных путей и/или среднего уха. При ГВ может поражаться любой отдел глаза, чаще всего передний и значительно реже задний, как в виде незначительной или умеренной выраженности воспаления оболочек глаза (склерит, кератит и пр.), так и тяжелого вовлечения всех его структур и орбиты (псевдотумор) с возникновением слабости зрения и даже полной слепоты. Трудности в диагностике ГВ обычно возникают из-за разнообразия форм и вариантов клинического течения на ранних стадиях заболевания, когда офтальмологические изменения малоспецифичны. Для установления правильного диагноза ГВ необходимо сопоставить данные биопсии (характерны гранулематозное воспаление и васкулит мелких сосудов, участки некроза) и клинико-лабораторные показатели. Рефрактерное течение патологического процесса в глазнице, глазу или его придатках, особенно при наличии у пациента нетипично протекающих патологических процессов верхних дыхательных путей и/или пазух носа, легких, должно насторожить врача в отношении диагноза ГВ и принять решение в пользу междисциплинарного подхода.

Ключевые слова: гранулематоз Вегенера, гранулематоз с полиангиитом, системный некротизирующий васкулит, поражение органа зрения, склерит, псевдотумор орбиты

Для цитирования: Бабушкин А.Э., Исрафилова Г.З. Поражения глаз при гранулематозе Вегенера. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 27–32. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-27-32>

Автор, ответственный за переписку: Исрафилова Гульнара Зуфаровна, israfilova_gulnara@mail.ru

Review

Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis

A.E. Babushkin, G.Z. Israfilova

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Wegener's granulomatosis, also called granulomatosis with polyangiitis, is a primary systemic necrotizing vasculitis of small and medium-sized vessels with the formation of granulomatous inflammation. This is a severe, progressive disease, presumably of autoimmune nature, which without basic treatment – immunosuppressive therapy (suppression of disease activity, remission maintenance and episodic therapy) can lead to the death of the patient. Upper respiratory tract, eye, lung and kidney lesions prevail in the clinical picture of Wegener's granulomatosis. Ocular manifestations often appear at early stages of the disease and are associated with upper respiratory tract and/or middle ear inflammation. Wegener's granulomatosis can affect any segment of the eye, most often the anterior segment and much less often the posterior, and can present in the form of minor and moderate ocular inflammation (scleritis, keratitis, etc.) or severe disorders of all structures and orbits (pseudotumour) leading to low vision and even blindness. Difficulties in the diagnosis of Wegener's granulomatosis arise from a variety of forms and ways of clinical progression at early stages of the disease, when ophthalmic changes are not very specific. In order to establish the correct diagnosis, it is necessary to compare biopsy results (characterized by granulomatous inflammation and vasculitis of small vessels, areas of necrosis) with clinical laboratory assessments. The refractory course of pathological process in the orbit, eye and its appendages, especially if the patient has some atypically occurring pathological processes in the upper respiratory tract and/or sinuses and lungs, should be a warning sign for a doctor to use an interdisciplinary approach for the diagnosis and treatment.

Key words: Wegener's granulomatosis, granulomatosis with polyangiitis, systemic necrotizing vasculitis, eye disorder, scleritis, orbital pseudotumour

For quoting: Babushkin A.E., Israfilova G.Z. Ocular manifestations of Wegener's granulomatosis. Point of view. East – West. 2023;3: 27–32. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-27-32>

Corresponding author: Gulnara Z. Israfilova, israfilova_gulnara@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гранулематоз Вегенера (ГВ), получивший свое название в честь ученого, впервые описавшего его в 1936 г., или гранулематоз с полиангиитом (ГПА), а именно так в настоящее время рекомендует называть это заболевание Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), является системным некротизирующим васкулитом. Для него характерно развитие первичных очагов гранулематозного воспаления с поражением преимущественно мелких и среднего калибра сосудов (в их стенках возникает воспалительная реакция аутоиммунного характера), ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами (АНЦА). В основном болеют люди старше 40 лет (одинаково часто мужчины и женщины), а пик заболеваемости этой редкой патологией (3–12 человек на 1 млн населения) приходится на возраст старше 50 лет, причем за последние годы удельный вес данной патологии вырос в несколько раз [1, 2]. При этом, однако, нужно отметить, что и после 75 лет ГВ регистрируется редко (как, впрочем, и в детском возрасте).

В клинике ГВ превалирует поражение верхних дыхательных путей (ВДП), глаз, легких и почек [3]. Существующие локальная и генерализованная формы ГВ, по мнению некоторых исследователей, могут быть лишь стадиями заболевания. При локальной форме поражаются верхние дыхательные пути и ЛОР-органы с развитием ринита, назофарингита, синусита, евстахиита или отита, а нередко и орган зрения (с возникновением склерита, кератита, увеита, язвы роговицы). При генерализованной форме в процесс вовлекаются также легкие (в 80% случаев) и почки (в 60%), значительно реже – периферическая нервная (примерно в 15% случаев, чаще протекает в виде асимметричной полинейропатии) и сердечно-сосудистая системы (перикардит). Между тем все начинается с симптомов, характерных для любой респираторной инфекции, – повышения температуры, слабости и недомогания, озноба, заложенности носа, артралгии, миалгии и т.п.

Следует обратить внимание на ряд признаков, позволяющих предположить диагноз ГВ. Длительное течение заболевания с наличием заложенности носа в сочетании с гнойно-геморрагическим отделяемым из его полости и язвами на слизистых зева, полости рта и глотки, трахеи, гортани, носа, а также в слуховом проходе. Необходимо обратить внимание на острый рецидивирующий серозный или гнойный средний отит, особенно если он возник впервые у взрослого пациента. В этом случае обязательно нужно обследоваться, чтобы не пропустить ГВ.

Кроме того, врача должно насторожить поражение придаточных пазух и заболевание носа с наличием полипозных, опухолевидных разрастаний. Наличие последних в области орбиты на фоне выраженной воспалительной инфильтрации жировой клетчатки, нередко происходит с повреждением подлежащей кости [4]. В некоторых случаях может иметь место выраженная седловидная деформация носовой перегородки после ее перфорации. Деструкция носовых хрящей обусловлена разрастанием гранулем и прогрессивным некротизирующим васкулитом. Отмечают изменения со стороны лег-

ких (нередко плеврит, ателектазы, пневмоторакс) – кашель, одышка, кровохарканье и т.п., почек (гломеруло-нефрит с гематурией, массивной протеинурией) – повышение артериального давления, нарушение процесса мочеиспускания, отеки, нарастание в крови уровня креатинина и мочевины и пр., кожи – многочисленные язвенно-геморрагические высыпания.

В итоге для постановки диагноза ГВ (с чувствительностью 88% и специфичностью 92%) полезно применять критерии Американской коллегии ревматологов, принятые в 1990 г. Они учитывают наличие язвенного воспалительного процесса в носовой и ротовой полостях (часто с кровянистыми выделениями); узелковых или инфильтративных изменений в легких; наличие микрогематурии (больше 5 эритроцитов в поле зрения); характерных данных биопсии (гранулематозный васкулит мелких сосудов, участки некроза) [4, 5].

ЦЕЛЬ

Оценка частоты и тяжести поражения органа зрения при гранулематозе Вегенера на основании данных научной литературы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения указанной цели были проанализированы источники литературы по реферативным базам PubMed и публикаций по данной теме за период с 2000 по 2023 г. включительно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Орган зрения при ГВ поражается примерно в половине всех случаев (30–60%) [6–8], т.е. вовлекается в процесс довольно часто. В частности, Д.С. Исмаилова и соавт. [9, 10], зафиксировали ту или иную офтальмопатологию у 48–50% больных ГВ, М.К. Yang и соавт. [11] – у 41,7%. Более того, изменение со стороны органа зрения (включая, конечно, его придаточный аппарат) может быть в 8–30% случаев первичным и долгое время единственным проявлением заболевания [12]. Однако чаще всего происходит поражение одного из глаз в начале заболевания на фоне постепенно нарастающих системных патологических изменений, особенно со стороны ВДП, в виде назофарингита, трахеита и т.д.

Чаще всего (не менее, чем у 1/3 пациентов – в 16–38% случаев, однако показатели варьируют в больших пределах – от 32 до 75% случаев) из глазных поражений отмечается конъюнктивит/эписклерит или склерит с соответствующей неспецифической симптоматикой (ограниченная конъюнктивальная инъекция, боль, светобоязнь, участки истончения склеры и т.п.). Заболевание носит рефрактерный и некротизирующий характер с последующим значительным истончением фиброзной оболочки, а в ряде случаев и угрозой ее перфорации и развития эндофтальмита [13–15]. Нужно сказать, что, по данным некоторых авторов [8, 10], объемное образова-

ние глазницы наблюдается чаще (22,9%), чем конъюнктивит/эписклерит (14,7%).

Как правило, поражение склеры при ГВ сочетается с неспецифическим конъюнктивитом, реже – кератитом (с развитием роговичного синдрома: дискомфорт, слезотечение, светобоязнь, блефароспазм), нередко периферическим и язвенным, а также с иритом или иридоциклитом. Периферический язвенный кератит почти в 50% случаев возникает в сочетании с поражением склеры и хориоидеи из-за трофических изменений в краевой сети вследствие некроза, поражения передних цилиарных артерий и пр. [8, 14–13]. Сосудистая оболочка поражается (иногда с отеком макулы, сопровождающимся метамофопсиями) вследствие некротических и воспалительных изменений склеры, реже – роговицы, но при этом клинические проявления увеита в практике наблюдаются довольно редко.

Следует отметить, что гранулематозные изменения конъюнктивы, которые могли бы явиться «подсказкой» к более быстрому установлению диагноза, заподозрив у пациента ГВ, к сожалению, регистрируются довольно редко – примерно лишь в 10% случаев [4, 7, 16, 19].

Патология глазницы с соответствующей симптоматикой (распирающие боли, диплопия, ухудшение зрения, экзофтальм, наружная офтальмоплегия, венозный застой и т.п.) у пациентов с ГВ диагностируется довольно часто (псевдотумор и т.п.) и занимает 1-е или 2-е ранговое место по частоте среди всех офтальмологических проявлений. При этом заболевание может дебютировать с дакриоаденита: отек, птоз, более выраженный в наружной трети верхнего века, экзофтальм и др. Чаще имеет место ограниченно-гранулематозный характер поражения глазницы с воспалительной инфильтрацией окружающих тканей, берущей свое начало из околоносовых пазух [4, 8, 13, 16, 20–23]. Интересно, что объемные образования орбиты наблюдаются чаще при отсутствии вовлечения в патологический процесс легких и почек, а поражение переднего отрезка глаза, напротив – у пациентов с системными вариантами [9]. Нередко отмечается двусторонний характер поражения с вовлечением глазодвигательных мышц. При этом имеет место инфильтративный фиброз глазодвигательных мышц, сопровождающийся миозитом и васкулитом мышечных артериальных ветвей, который в ряде случаев может привести к сдавлению зрительного нерва, косоглазию, оптической нейропатии и необратимой потере зрения в 5,3% случаев [10, 17, 24]. Снижение зрительных функций при экзофтальме может быть результатом так называемой экспозиционной кератопатии – поражения роговицы из-за несмыкания век. Следует отметить и ту особенность поражения орбиты при ГВ, что экзофтальм на фоне интенсивного системного и местного лечения, как правило, уменьшается, но более чем в 40% случаев не исчезает полностью и обладает свойством рецидивировать, оставаясь нередко рефрактерным к терапии [20].

Слезотводящие пути также могут вторично вовлекаться в процесс при ГВ, приводя к жалобам на слезотечение, слезостояние, отделяемое и т.п. Патологические изменения диагностируются в виде стеноза или облитерации слезных канальцев и дакриоцистита, который развивается чаще всего (в 6–10,5% случаев) вслед-

ствие фиброзно-некротических изменений в полости носа [9, 16, 25]. Считается, что при развитии хронического дакриоцистита возможно выполнение дакриоцисториностомии, предпочтительно с наружным подходом и послеоперационным активным применением стероидов для предотвращения избыточного рубцевания сформированного назального отверстия [6, 25, 26]. Веки у пациентов с ГВ изолированно поражаются достаточно редко. Патологические изменения заключаются в наличии гранулем (5%), некроза конъюнктивы и тарзальной пластинки (это может сочетаться с назолакримальным и подглоточным стенозами), что в результате рубцевания и нарушения трофики может приводить к завороту век, симблефарону, трихиазу, синдрому «сухого глаза» [16, 27–30]. Иногда диагностируется птоз.

При поражении сетчатки, как правило, вследствие ишемии, в 1–2% случаев могут развиваться сосудистый васкулит задних цилиарных артерий, передняя (зрение снижается внезапно вследствие отека зрительного нерва) либо задняя (зрение снижается постепенно на фоне бледного диска зрительного нерва без признаков воспаления) оптическая нейропатия или, наконец, окклюзия центральной артерии, вены (ветвей) сетчатки, что приводит к существенному снижению зрения [8, 31]. Кроме того, зрительный нерв может пострадать из-за сдавления его при поражении патологически измененными и увеличившимися в объеме тканями орбиты (преимущественно в области ее вершины), приводя к ухудшению зрения [4, 16].

Трудности в диагностике ГВ, как правило, имеют место в раннем периоде развития данной патологии. Этому способствует, во-первых, разнообразие клинических вариантов течения, во-вторых, на ранних стадиях в большинстве случаев у пациентов еще нет клинически выраженного системного воспаления со стороны почек и легких. Что же касается изменений со стороны глаз, то они при ГВ очень часто не- или малоспецифичны, что затрудняет диагностику (обычную, в т.ч. с применением высокотехнологичных методов при той или иной офтальмопатологии) и, следовательно, своевременное назначение адекватной терапии данного заболевания.

Для диагностики поражения орбиты используется компьютерная томография и магнитно-резонансная томография с лучшей визуализацией мягких тканей [32]. Очень важную роль играет биопсия, ценность исследования ее результатов – 25–55%, при этом процедура взятия глазничного биоптата не считается опасной процедурой (чем выгодно отличается от таковой, например, при биопсии почки и т.п.). В связи с этим следует упомянуть, что классическая гистологическая триада ГВ (гранулематозное воспаление и васкулит мелких сосудов, участки некроза) при биопсии, например, легкого регистрируется в 90% случаев. Диагноз подтверждается при наличии в крови антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА).

Для вынесения диагноза ГВ необходимо сопоставить данные биопсии орбиты (должны присутствовать признаки васкулита и некроза) с клинико-лабораторными показателями. Этого достаточно даже при отсутствии АНЦА в крови [13].

Дифференциальная диагностика ГВ проводится с узловым периартериитом, геморрагическим васкулитом,

системной красной волчанкой, лимфоидным гранулематозом, злокачественными опухолями, болезнью Бехчета, саркоидозом, эндокринной офтальмопатией Грейвса, туберкулезом, бериллиозом, сифилисом и др. [23, 33–35].

Лечение пациентов с ГВ и поражением органа зрения должно проводиться офтальмологом совместно с ревматологом. Оно направлено на индукцию ремиссии, т.е. для возможно более полного подавления воспалительной активности, и продолжается от 3 месяцев до полугода. А уже после ее проведения проводится терапия в течение нескольких лет, для которой применяется менее интенсивная схема лечения для поддержания состояния ремиссии. При необходимости, которая возникает часто, проводится лечение рецидивов, в том числе развивающихся после отмены иммуносупрессивной терапии и часто приводящих к стойкой утрате зрения [36].

Предположительно аутоиммунная природа развития ГВ, когда гранулематозный воспалительный процесс является результатом атаки собственной иммунной системы, обусловила тот факт, что в системном лечении данного заболевания основная роль принадлежит иммуносупрессивной терапии [2, 37, 38]. Стандартная схема последней предполагает состоит из применения внутрь циклофосфамида – противоопухолевого средства (в дозе 2 мг/кг/сут), который также можно использовать в виде внутривенных инфузий (15 мг/кг с интервалом в 2–3 недели). Данный цитостатик обязательно комбинируют с глюкокортикостероидами в высоких дозах (0,5–1 мг/кг внутрь, причем нередко с пульс-терапией в дозе до 1000 мг в течение 1–2 и до 5 дней). Для поддержки ремиссии, как правило, применяют метотрекат (15–25 мг в неделю), который можно заменить азатиоприном из расчета 2 мг/кг в сутки [39, 40].

Для местной терапии используются стероидные (глазные капли дексаметазона, фторметалона и т.п.) и нестероидные (диклофенака, бромфенака и пр.) противовоспалительные капли. Менее широкое распространение в качестве местной терапии получили глазные капли циклоспорина 0,05%. Целесообразно назначение местной антибиотикотерапии и антисептиков (пиклоксидин, окомистин и т.д.), причем последние наиболее предпочтительны при длительном поддерживающем лечении для профилактики вторичной инфекции.

Помимо противовоспалительной и антибиотикотерапии, весьма востребовано местное слезозаместительное и корнеопротективное лечение, особенно при наличии язвенных процессов конъюнктивы, склеры и роговицы, а также при выраженном экзофтальме.

Хирургическое вмешательство возможно с диагностической (биопсия) и лечебной целью, например, декмпрессии орбиты. В связи с угрозой перфорации склеральной или роговой оболочки приходится иногда прибегать к закрытию дефекта биопокрытием (например, амнионом и т.п.), а в случае роговицы – к проведению кератопластики [41].

К сожалению, к настоящему времени причины, приводящие к возникновению болезни Вегенера, не установлены. На современном этапе только адекватная иммуносупрессивная терапия приводит к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов. В то же время без лечения системная патология приводит к

смерти 90% пациентов в течение 2 лет вследствие сердечно-легочной или почечной недостаточности. Несмотря на то что при указанном выше лечении в настоящее время выживаемость пациентов в течение 4 лет составляет более 90%, а по некоторым данным, при сроке 10 лет может достигать 70–88%, прогноз при данном заболевании очень серьезный и зависит от своевременной начатой активной и адекватной терапии поражения легких и почек и т.д. Ритуксимаб (из группы иммунодепрессантов, противоопухолевых средств – моноклональных антител) показан при непрерывно рецидивирующем течении ГВ, при недостаточной результативности циклофосфамида или при противопоказаниях к его использованию. В настоящее время он как препараты, созданные с помощью генной инженерии, применяется в качестве препарата первого ряда, а также при особых клинических ситуациях [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ГВ представляет собой тяжелое заболевание с очень серьезным, часто неутешительным прогнозом. Орган зрения при данном заболевании поражается довольно часто с разнообразием глазных проявлений (особенно со стороны орбиты и переднего отрезка глаза – склеры, роговицы и т.д.), но изменения эти, как правило, мало специфичны, что затрудняет раннюю диагностику и своевременное назначение базовой активной иммуносупрессивной терапии. Современная терапия ГВ позволяет значительно уменьшить воспалительную активность тканей глаз и избежать выраженных деформаций, в частности, орбиты. Рефрактерное течение патологического процесса в глазнице, глазу или его придатках, особенно при наличии у пациента нетипично протекающих патологических процессов верхних дыхательных путей и/или среднего уха, пазух носа, легких, должно насторожить врача прежде всего в отношении диагноза «гранулематоз Вегенера» и принять решение в пользу междисциплинарного подхода [23, 43].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Watts RA, Mooney J, Skinner J, Scott DGI, MacGregor AJ. The contrasting epidemiology of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) and microscopic polyangiitis. *Rheumatology* (Oxford). 2012;51(5): 926–931.
2. Моисеев С.В., Новиков П.И., Мешков А.Д., Иваницкий Л.В. ANCA-ассоциированные васкулиты: спорные вопросы классификации, диагностики и оценки активности и современные подходы к лечению. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;1: 44–50. [Moiseev SV, Novikov PI, Meshkov AD, Ivanickij LV. ANCA-associated vasculitis: spornye voprosy klassifikacii, diagnostiki i ochenki aktivnosti i sovremennye podhody k lecheniyu. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2014;1: 44–50. (In Russ.)]
3. Беловол А.Н., Князькова И.И., Шаповалова Л.В. Гранулематоз Вегенера (гранулематоз с полиангиитом). *Практическая ангиология*. 2012;1/2: 27–36. [Belovol AN, Knyaz'kova II, Shapovalova LV. Granulematoz Vegenera (granulematoz s poliangiitom). *Prakticheskaya angiologiya*. 2012;1/2: 27–36 (In Russ.)]
4. Tan LT, Davagnanam I, Isa H, Taylor SR, et al. Clinical and Imaging Features Predictive of Orbital Granulomatosis with Polyangiitis

- and the Risk of Systemic Involvement. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1304–1309.
5. Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PreS endorsed consensus criteria for classification of vasculitides. *Ann Rheum Dis*. 2006;65(7):936–941. doi: 10.1136/ard.2005.046300
 6. Lee BJ, Nelson CC, Lewis CD, Perry JD. External dacryocystorhinostomy surgery in patients with Wegener granulomatosis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2012;28(6):389–392.
 7. Perumal B, Black EH, Levin F, Servat JJ. Non-infectious orbital vasculitides. *Eye (Lond)*. 2012;26(5):630–639.
 8. Rothschild PR, Pagnoux C, Seror R, Brzin AP, Delair E, Guillevin L. Ophthalmologic manifestations of systemic necrotizing vasculitides at diagnosis: a retrospective study of 1286 patients and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*. 2013;42(5):507–514.
 9. Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Груша Я.О., Абрамова Ю.В., Буланов Н.М., Макаров Е.А. Частота офтальмологических проявлений гранулематоза с полиангиитом (Вегенера) и их связь с системной патологией. *Терапевтический архив*. 2017;89(5):63–73. [Ismailova DS, Novikov PI, Grusha YaO, Abramova YuV, Bulanov NM, Makarov EA. Chastota oftal'mologicheskikh proyavlenij granulematoza s poliangiitom (Vegenera) i ih svyaz' s sistemoj patologiej. *Terapevticheskij arhiv*. 2017;89(5):63–73. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh201789569-73
 10. Ismailova DS, Abramova JV, Novikov PI, Grusha YO. Clinical features of different orbital manifestations of granulomatosis with polyangiitis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018 Sep;256(9):1751–1756. doi: 10.1007/s00417-018-4014-9
 11. Yang MK, Kim HW, Kang EH, Kim N, Choung H, Khwang SI. Ophthalmic manifestations and visual outcomes of granulomatosis with polyangiitis: a retrospective multicentre study in Korea. *Eye (Lond)*. 2023 May;37(7):1302–1307. doi: 10.1038/s41433-022-02114-2
 12. Harper SL, Letko E, Samson CM, Zafirakis P, Sangwan V, Nguyen Q, Uy H, Baltatzis S, Foster CS. Wegener's granulomatosis: the relationship between ocular and systemic disease. *J Rheumatol*. 2001;28(5):1025–1032.
 13. Isa H, Lightman S, Luthert PJ, Rose GE, Verity DH, Taylor SJ. Histopathological features predictive of a clinical diagnosis of ophthalmic granulomatosis with polyangiitis (GPA). *Int J Clin Exp Pathol*. 2012;5(7):684–689.
 14. Watkins AS, Kempen JH, Choi D, Liesegang TL, Pujari SS, Newcomb C, Nussenblatt RB, Rosenbaum JT, Thorne JE, Foster CS, Jabs DA, Levy-Clarke GA, Suhler EB, Smith JR. Ocular disease in patients with ANCA-positive vasculitis. *J Ocul Biol Dis Infor*. 2009;3(1):12–19.
 15. Ульжитаева А.С., Кусайнов М.Ж., Сагидоллова Г.С., Карамурзаева Г.Ж., Молдашева А.С., Аллазиев Б.А. Клинический случай впервые выявленного гранулематоза Вегенера с некротизирующим склеритом в офтальмологической практике. Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. 2023;(1):42–48. [Ul'zhitaeva AS, Kusajnov MZh, Sagidollova GS, Karamurzaeva GZh, Moldasheva AS, Allaziev BA. Klinicheskij sluchaj vpervye vyyavlennoogo granulematoza Vegenera s nekrotiziruyushchim skleritom v oftal'mologicheskoy praktike. *Aktual'nye problemy teoreticheskoy i klinicheskoy mediciny*. 2023;(1):42–48. (In Russ.)] doi: 10.24412/2790-1289-2023-1-42-48
 16. Jiang B, Zhao YY, Wei SH. Granulomatosis with polyangiitis: the relationship between ocular and nasal disease. *Ocul Immunol Inflamm*. 2013;21(2):115–118.
 17. Jabs DA, Mudun A, Dunn JP, Marsh MJ. Episcleritis and scleritis: clinical features and treatment results. *Am J Ophthalmol*. 2000;130(4):469–476.
 18. Chan AY, Li EK, Choi PC, Liu DT, Lam PT, Lam DS. Unusual eye signs in Wegener's granulomatosis. *Hong Kong Med J*. 2007;13(3):241–242.
 19. Новиков П.И., Моисеев С.В., Кузнецова Е.И., Семенкова Е.Н., Мухин Н.А. Изменения течения заболевания и прогноза гранулематоза с полиангиитом (Вегенера): результаты 40-летнего наблюдения. *Клиническая фармакология и терапия*. 2014;1:32–37. [Novikov PI, Moiseev SV, Kuznesova EI, Semenкова EN, Mulin NA. Izmeneniya techeniya zabolevaniya i prognoza granulematoza s poliangiitom (Vegenera): rezul'taty 40-letnego nablyudeniya. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2014;1:32–37. (In Russ.)]
 20. Holle JU, Voigt C, Both M, Holl-Ulrich K, Nolle B, Laudien M, Moosig F, Wolfgang L. Gross Orbital masses in granulomatosis with polyangiitis are associated with a refractory course and a high burden of local damage. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(5):875–882.
 21. Salam A, Meligonis G, Malhotra R. Superior oblique myositis as an early feature of orbital Wegener's granulomatosis. *Orbit*. 2008;27(3):203–206.
 22. Soheilian M, Bagheri A, Aletaha M. Dacryoadenitis as the earliest presenting manifestation of systemic Wegener's granulomatosis. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(3):241–243.
 23. Егорова О.Н., Харламова Е.Н., Тарасова Г.М. Дифференциальная диагностика локальной формы гранулематоза с полиангиитом: поражение органа зрения и органа слуха (часть 2). *Современная ревматология*. 2023;17(2):7–15. [Egorova ON, Harlamova EN, Tarasova GM. Differencial'naya diagnostika lokal'noj formy granulematoza s poliangiitom: porazhenie organa zreniya i organa sluha (chast' 2). *Sovremennaya revmatologiya*. 2023;17(2):7–15. (In Russ.)] doi: 10.14412/1996-7012-2023-2-7-15
 24. Talar-Williams C, Sneller MC, Langford CA, Smith JA, Cox TA, Robinson MR. Orbital socket contracture: a complication of inflammatory orbital disease in patients with Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:493–497.
 25. Kwan AS, Rose GE. Lacrimal drainage surgery in Wegener's granulomatosis. *Br J Ophthalmol*. 2000;84(3):329–331.
 26. Киселева Т.Н., Груша Я.О., Полунина А.А., Семенкова Е.Н., Абдурахманов Г.А., Никольская Г.А. Поражение слезных органов при гранулематозе Вегенера. *Вестник офтальмологии*. 2009;125(4):33–36. [Kiseleva TN, Grusha YaO, Polunina AA, Semenкова EN, Abdurahmanov GA, Nikol'skaya GA. Porazhenie slезnyh organov pri granulematoze Vegenera. *Vestnik oftal'mologii*. 2009;125(4):33–36. (In Russ.)]
 27. Киселева Т.Н., Полунина А.А. Офтальмологические проявления гранулематоза Вегенера. *Вестник офтальмологии*. 2008;124(1):53–56. [Kiseleva TN, Polunina AA. Oftal'mologicheskie proyavleniya granulematoza Vegenera. *Vestnik oftal'mologii*. 2008;124(1):53–56. (In Russ.)]
 28. Robinson MR, Lee SS, Sneller MC, Lerner R, Langford CA, Talar-Williams C, Cox TA, Chan CC, Smith JA. Tarsal-conjunctival disease associated with Wegener's granulomatosis. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1770–1180.
 29. Jordan DR, Zafar A, Brownstein S, Faraji H. Cicatricial conjunctival inflammation with trichiasis as the presenting feature of Wegener granulomatosis. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*. 2006;22(1):69–71.
 30. Kubota T, Hirose H. Ocular changes in a limited form of Wegener's granulomatosis: patient with cutaneous ulcer of upper eyelid. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47(4):398–400.
 31. Nagaoka T, Ikeda K, Hirayama T, Yamamoto T, Iwasaki Y. Wegener granulomatosis-associated optic perineural hypertrophy and optic neuropathy. *Intern Med*. 2012;51(2):227–228.
 32. Silvera S, Vignaux O, Legmann P. Sinonasal and cerebral imaging findings in Wegener's granulomatosis. *Presse Med*. 2007;36(5 Pt 2):913–921.
 33. Голоева Р.Г., Антипова А.В., Амансахетов Р.Б. Дифференциальная диагностика гранулематоза Вегенера и болезни Бехчета. *Научно-практическая ревматология*. 2008;46(4):79–82. [Goloeva RG, Antipova AV, Amanshetov RB. Differencial'naya diagnostika granulematoza Vegenera i bolezni Bekhcheta. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2008;46(4):79–82. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2008-540
 34. Бабаева А.Р., Калинина Е.В., Звоноренко М.С. Трудности диагностики гранулематоза Вегенера у взрослых в современной клинической практике (клиническое наблюдение). *Волгоградский научно-медицинский журнал*. 2016;3:49–54. [Babaeva AR, Kalinina EV, Zvonorenko MS. Trudnosti diagnostiki granulematoza Vegenera u vzroslykh v sovremennoj klinicheskoy praktike (klinicheskoe nablyudeniye). *Volgogradskij nauchno-meditsinskij zhurnal*. 2016;3:49–54. (In Russ.)]
 35. Тинькова В.В., Лехляйдер М.В., Галушко Н.А., Лисина О.В., Гелич М.Е. Случай диагностики гранулематоза с полиангиитом (болезнь Вегенера) в противотуберкулезном учреждении.

- Туберкулез и болезни легких. 2020;98(1): 46–53. [Tin'kova VV, Lekhlyajder MV, Galushko NA, Lisina OV, Gelich ME. Sluchai diagnostiki granulematoza s poliangiitom (bolezn' Vegenera) v protivotuberkuleznom uchrezhdenii. Tuberkulez i bolezni legkih. 2020;98(1): 46–53. (In Russ.)] doi: 0.21292/2075-1230-2020-98-1-46-53
36. Куприянова И.Н., Орлова О.Л., Флягина В.И. Рецидив гранулематоза с полиангиитом после отмены иммуносупрессивной терапии, осложненный стойкой утратой зрения. РМЖ. Ревматология. 2018;4(1): 35–40. [Kupriyanova IN, Orlova OL, Flyagina VI. Recidiv granulematoza s poliangiitom posle otmeny immunosuppressivnoj terapii, oslozhnennyj stojkoj utratoy zreniya. RMZH. Revmatologiya. 2018;4(1): 35–40. (In Russ.)]
37. Новиков П.И., Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г. Опыт использования моноклональных антител к рецепторам CD20 В-лимфоцитов (ритуксимаба) у больных с поражением почек при гранулематозе Вегенера. Терапевтический архив. 2011;11: 70–76. [Novikov PI, Semenkova EN, Krivosheev OG. Opyt ispol'zovaniya monoklonal'nykh antitel k receptoram CD20 V-limfocitov (rituksimaba) u bol'nykh s porazheniem pochek pri granulematoze Vegenera. Terapevticheskij arhiv. 2011;11: 70–76. (In Russ.)]
38. Mei L, Wang L, Yan H. Graefes Updates of ocular involvement in granulomatosis with polyangiitis. Arch Clin Exp Ophthalmol. 2023 Jun;261(6): 1515–1523. doi: 10.1007/s00417-022-05918-w
39. Бекетова Т.В., Насонов Е.Л. Современные представления о классификации и лечении системных васкулитов, ассоциированных с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами: итоги 2011 г. Терапевтический архив. 2012;5: 68–74. [Beketova TV, Nasonov EL. Sovremennye predstavleniya o klassifikacii i lechenii sistemnykh vaskulitov, associirovannykh s antinejtrofil'nymi citoplazmaticheskimi antitelami: itogi 2011 g. Terapevticheskij arhiv. 2012;5: 68–74. (In Russ.)]
40. Новиков П.И., Моисеев С.В., Буланов Н.М., Макаров Е.А. Современные подходы к терапии АНЦА-ассоциированных системных васкулитов. Клиническая нефрология. 2014;1: 42–49. [Novikov PI, Moiseev SV, Bulanov NM, Makarov EA. Sovremennye podhody k terapii ANCA-associirovannykh sistemnykh vaskulitov. Klinicheskaya nefrologiya. 2014;1: 42–49. (In Russ.)]
41. Hanada K, Igarashi S, Muramatsu O, Yoshida A. Therapeutic keratoplasty for corneal perforation: clinical results and complications. Cornea. 2008;27(2): 156–160.
42. Семенкова Е.Н., Кривошеев О.Г., Новиков П.И., Осипенко В.И., Носова Н.Р., Парфенова С.А., Никифорова Н.В., Бородин О.О. Гранулематоз Вегенера тяжелого течения, успешно леченный ритуксимабом. Терапевтический архив. 2010;6: 53–56. [Semenkova EN, Krivosheev OG, Novikov PI, Osipenko VI, Nosova NR, Parfenova SA, Nikiforova NV, Borodin OO. Granulematoz Vegenera tyazhelogo techeniya, uspeshno lechennyj rituksimabom. Terapevticheskij arhiv. 2010;6: 53–56 (In Russ.)]
43. Груша Я.О., Исмаилова Д.С., Новиков П.И., Абрамова Ю.В. Офтальмологические проявления гранулематоза с полиангиитом (гранулематоз Вегенера). Терапевтический архив. 2015;87(12): 111–116. [Grusha YaO, Ismailova DS, Novikov PI, Abramova YuV. Ophthalmologic manifestations of granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis). Terapevticheskii Arkhiv. 2015;87(12): 111–116. (In Russ.)] doi: 10.17116/terarkh20158712111-116

Информация об авторах

Бабушкин Александр Эдуардович – доктор медицинских наук, заведующий отделом научных исследований Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Исрафилова Гульнара Зуфаровна – кандидат медицинских наук, заведующий 2 м/о отделением Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, israfilova_gulnara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6180-115X>

Information about the authors

Alexander E. Babushkin – Doctor of Medical Sciences, Head of the Scientific Research Department of the Ufa Research Institute of Eye Diseases of the BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Gulnara Z. Israfilova – Candidate of Medical Sciences, Head of the 2nd Department of the Ufa Research Institute of Eye Diseases of the BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, israfilova_gulnara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6180-115X>

Вклад авторов

Бабушкин А.Э. – концепция и дизайн исследования, написание текста, консультирование, редактирование.

Исрафилова Г.З. – сбор и обработка материала, написание текста.

Authors' contributions

Babushkin A.E. – research concept and design, text writing, consulting, editing.

Israfilova G.Z. – collecting and processing material, writing text.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of interest: none declared.

Поступила: 28.05.2023
Переработана: 07.07.2023
Принята к печати: 30.08.2023
Originally received: 28.05.2023
Final revision: 07.07.2023
Accepted: 30.08.2023



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 617.741-004.1

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-33-37>

Хирургическое лечение осложненной катаракты у пациентов с аметропиями высокой степени

Ю.В. Григорьева, С.Ю. Копаев

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

РЕФЕРАТ

Цель. Представить анализ современных данных литературы по хирургии катаракты у пациентов с аметропиями высокой степени. **Материал и методы.** Для выполнения указанной цели были проанализированы источники литературы по данной теме по реферативным базам PubMed и ключевым словам «cataract», «high hyperopia», «high myopia» за период с 2000 по 2023 г. включительно. **Заключение.** Анализ данных литературы отражает повышенное внимание к проблеме факоемульсификации осложненной катаракты при аметропиях высокой степени, что связано с широким распространением данных заболеваний, ранним развитием катаракты, склонностью к прогрессивному течению и возникновению ряда осложнений, значительно снижающих зрительные функции. На сегодняшний день факоемульсификация с имплантацией заднекамерной эластичной линзы является основным методом хирургии осложненной катаракты при миопии и гиперметропии высокой степени. Результат хирургии может быть успешным только при индивидуальном клиническом подходе к диагностике сопутствующих состояний, расчетам интраокулярной линзы, проведению факоемульсификации и профилактике послеоперационных осложнений.

Ключевые слова: аметропии, гиперметропия и миопия высокой степени, факоемульсификация с имплантацией заднекамерной интраокулярной линзы

Для цитирования: Григорьева Ю.В., Копаев С.Ю. Хирургическое лечение осложненной катаракты у пациентов с аметропиями высокой степени. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 33–37.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-33-37>

Автор, ответственный за переписку: Григорьева Юлия Валериевна, prostoboss2202@bk.ru

Review

Surgical treatment of complicated cataract in patients with high-grade ametropia

Yu.V. Grigoryeva, S.Yu. Kopaev

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Purpose. To present a review of current literature data on cataract surgery in patients with high-grade ametropia. **Material and methods.** In order to achieve this purpose, we searched PubMed abstract databases for publications using the key words «cataract», «high hyperopia», «high myopia» for the period from 2000 to 2023 inclusive. **Conclusion.** The review reflects increased attention to problems of phacoemulsification in patients with complicated cataracts and high-grade ametropias, which is associated with their high prevalence, early onset cataracts, tendencies to progress and develop complications that negatively affect our vision. To date, phacoemulsification with posterior elastic lens implantation is the main method of surgical treatment for complicated cataracts in patients with high myopia and hypermetropia. The surgery is successful only with individual clinical approach to diagnoses of any concomitant diseases, IOL calculations, phacoemulsification techniques and prevention of postoperative complications.

Key words: ametropia, high hypermetropia and myopia, phacoemulsification with posterior IOL implantation

For quoting: Grigoryeva Yu.V., Kopaev S.Yu. Surgical treatment of complicated cataract in patients with high-grade ametropia (literature review). Point of view. East – West. 2023;3: 33–37.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-33-37>

Corresponding author: Yulia V. Grigoryeva, prostoboss2202@bk.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения, катаракта является одной из наиболее частых причин нарушения зрения и слепоты в мире [1–3]. Фактоэмульсификация хрусталика с имплантацией эластичной заднекамерной интраокулярной линзы (ИОЛ) является «золотым» стандартом хирургического лечения катаракты. Фактоэмульсификация при сопутствующем диагнозе аметропий высокой степени представляет ряд сложностей на всех этапах хирургического лечения за счет особенностей размера глаза и наличия сопутствующей патологии. Это приводит к меньшим преимуществам операции по удалению катаракты в сравнении с глазами со стандартной передне-задней осью (ПЗО). Среднестатистические размеры глазного яблока взрослого человека составляют обычно 23,0–24,4 мм. Разброс нормативных показателей связан с методами измерения и особенностями преломляющей силы роговицы.

ЦЕЛЬ

Проведение анализа современной научной литературы по хирургии катаракты у пациентов с аметропией высокой степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОД

Для выполнения указанной цели были проанализированы источники литературы по данной теме по реферативным базам PubMed и ключевым словам «cataract», «high hyperopia», «high myopia» за период с 2000 по 2023 г. включительно.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ научной литературы по заявленной теме показал, что осложненная катаракта при миопии высокой степени встречается в 15–55% случаев и развивается у пациентов на 10 лет раньше, чем обычная, возрастная [4, 5]. Проведение фактоэмульсификации при миопии высокой степени связано с особенностями миопического глаза: глубокой передней камерой, несостоятельностью связочного аппарата хрусталика, снижением устойчивости к перепаду давления жидкости в камерах глаза, низкой прочностью задней капсулы хрусталика, дегенеративными изменениями в заднем полюсе глаза [6–9].

Современные технологии в офтальмохирургии, в частности фактоэмульсификация, позволяют снизить количество интраоперационных осложнений благодаря щадящему режиму воздействия ультразвука, имплантации внутрикапсульных колец, использованию вископротекторов [7–9].

Несмотря на совершенствование методов профилактики осложнений, сохраняется высокий риск отслойки сетчатки как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах. Данное осложнение обусловлено

витреоретинальными тракциями в результате прогрессирования деструкции и движения стекловидного тела в процессе фактоэмульсификации [10].

При планировании хирургии катаракты на глазах с миопией высокой степени на этапе дооперационной диагностики появляются сложности, связанные с измерением ПЗО глазного яблока и расчетом ИОЛ. Контактные ультразвуковые биометры не всегда способны измерить расстояние до фовеа, например, при обширной стафиломе, которая распространяется, как правило, частично на макулярную зону. Предпочтительным для измерения длины миопических глаз является бесконтактный биометр IOL Master, работающий по принципу лазерной когерентной интерферометрии и позволяющий измерить длину глаза до центральной ямки [11].

Формулы для расчета ИОЛ при высокой степени аметропии обычно не дают точного результата. Все формулы учитывают соотношение длины ПЗО глаза и положение ИОЛ. Наиболее предпочтительной формулой при расчете ИОЛ на глазах с миопией является SRK/T, учитывающая дополнительные параметры, позволяющие более точно спрогнозировать результаты операции [12–14].

По причине увеличения ПЗО при миопии, особенно высокой степени, имеется определенный риск перфорации глазного яблока при проведении парабульбарной анестезии. Местная анестезия путем введения лидокаина в переднюю камеру заменила введение с помощью иглы, но не блокирует болевые ощущения, вызванные смещением иридохрусталиковой диафрагмы в процессе наполнения глаза ирригационной жидкостью [15]. В литературе описаны приемы разрешения синдрома обратного зрачкового блока путем приподнимания радужки над капсулой хрусталика дополнительным инструментом в момент подачи ирригационной жидкости. Такие манипуляции требуют определенных хирургических навыков, так как при резком введении жидкости диаметр зрачка значительно сокращается в результате выхода простагландинов при значительном растяжении цилиарного тела [16].

При рассмотрении анатомии глазного яблока с малыми размерами длины ПЗО, G.U. Auffarth и соавт. [17] выделяют такие понятия, как относительный передний, простой и сложный микрофтальм. Для дифференциации подтипов простого микрофтальма используются две переменные: осевая длина и размер переднего сегмента.

Относительный передний микрофтальм отражает несоответствие размеров хрусталика к размеру глаза в целом. Это выражено уменьшением глубины передней камеры (ГПК), сужением ее угла и дальнейшим нарушением оттока внутриглазной жидкости. Простой микрофтальм может проявляться в двух вариантах гиперметропии высокой степени, характеризующейся либо нормальными размерами передних отделов глаза с исключительным уменьшением только заднего сегмента, либо нанофтальмом, при котором уменьшены все отделы глазного яблока. Сложный микрофтальм характеризуется недоразвитием органа зрения и отсутствием зрительных функций. Довольно часто эта патология сопровождается различными синдромами с сопутствующим недоразвитием других органов.

Даже нормально сформированный хрусталик в так называемых «коротких» глазах приводит к уменьшению ГПК, что предопределяет собой хрусталиковый блок, ведущий к развитию стойкой гипертензии. Интра- и послеоперационные осложнения сопровождаются потерей эндотелиальных клеток и послеоперационным отеком роговицы, узким диаметром зрачка, псевдоэксфолиациями, витреальным блоком и послеоперационной гипертензией [18].

В проведенных исследованиях была зафиксирована зависимость потери количества эндотелиальных клеток от ГПК. В среднем пациенты с мелкой камерой теряли от 11 до 13% всех эндотелиальных клеток, в то время как у пациентов с нормальной камерой процент потери был значительно ниже [17]. Техника Arshinoff «Soft-Shell», основанная на одновременном введении дисперсивного и когезивного вискоэластика в переднюю камеру, позволяет улучшить защиту эндотелия и создать необходимый объем в передней камере. Так, дисперсивный вискоэластик образует защитную пленку на эндотелии, изолируя его тем самым от турбулентного тока жидкости и ультразвуковой энергии, а когезивный обеспечивает стабильную ГПК [19].

В интраоперационном периоде встречаются сложности, связанные с недостаточным расширением зрачка, требующие механической дилатации с помощью ретракторов или расширителей (кольца Малогина, Канавры и др.). Также имеется высокий риск «вставления» радужной оболочки в основной доступ и парацентезное отверстие [17, 20].

При рассмотрении «коротких» глаз с точки зрения хирургии катаракты стоит остановиться подробнее на особенностях расчёта оптической силы ИОЛ. Формула Hoffer Q используется в качестве основы, но, несомненно, при проведении расчетов следует сравнивать результаты нескольких формул. По результатам текущих исследований не было выявлено существенных различий между Hoffer Q, Barret Universal II, Haigis, Holladay 2 и RBF 1.0 при расчете оптической силы ИОЛ на коротких глазах [21–24].

На этапе имплантации ИОЛ также предпочтительно расширить основной доступ на 0,1–0,2 мм, поскольку ИОЛ имеет большую толщину и оптическую силу, превышающую таковую в стандартных случаях [17, 25].

Строение гиперметропического глаза, помимо короткой аксиальной оси и мелкой передней камеры, сочетается передним положением цилиарного тела и задним – Шлеммова канала [26, 27]. Причинами повышения внутриглазного давления являются как витреальной блок, так и блок, индуцированный хрусталиком [28]. Поэтому в предоперационном периоде нередко необходимы инстилляцией офтальмогипотензивных препаратов. Кроме того, имеются рекомендации выполнения этапа ирригации/аспирации в щадящем режиме (при высоте ирригационной емкости 30–60 см, величине вакуума 120–240 мм рт.ст., скорости аспирации 22–24 см³/мин, мощности ультразвука 10–80%) [29]. Имеются варианты проведения в послеоперационном периоде передней витрэктомии, введения пузырька воздуха в переднюю камеру для предотвращения образования витреального блока. Послеоперационный период у паци-

ентов с гиперметропией нередко сопровождается офтальмогипертензией и нуждается в профилактике витреального блока с помощью инстилляций гипотензивных капель [30, 31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ данных научной литературы отражает повышенное внимание к проблеме фактоэмulsionификации осложненной катаракты при аметропиях высокой степени, что связано с широким распространением данных заболеваний, ранним развитием катаракты, склонностью к прогрессивному течению и возникновению ряда осложнений, значительно снижающих зрительные функции. На сегодняшний день фактоэмulsionификация с имплантацией заднекамерной эластичной линзы является основным методом хирургии осложненной катаракты при миопии и гиперметропии высокой степени. Результат хирургии может быть успешным только при индивидуальном клиническом подходе к диагностике сопутствующих состояний, расчетах ИОЛ, проведении фактоэмulsionификации и профилактике послеоперационных осложнений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бранчевский С.Л., Малугин Б.Э. Распространенность нарушения зрения вследствие катаракты по данным исследования RAAB в Самаре. Офтальмохирургия. 2013;3: 82–85. [Branchevsky SI, Malyugin BE. Incidence of visual impairment due to cataract according to the RAAB study in Samara. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2013;3: 82–85. (In Russ.)]
2. Малышев А.В., Трубилин В.Н., Маккаева С.М. и др. Современные представления об изменениях структуры стекловидного тела в процессе его естественной и патологической инволюции. Фундаментальные исследования. 2013;9: 523–529. [Malyshev AV, Trubilin VN, Makkaeva SM, et al. The modern concepts on the vitreous body structure changes in the process of its natural and pathological involution. Fundamental sciences. 2013;9: 523–529. (In Russ.)]
3. Малогин Б.Э. Хирургия катаракты и интраокулярная коррекция на современном этапе развития офтальмохирургии. Вестник офтальмологии. 2014;130(6): 80–88. [Maliugin BE. State-of-the-art cataract surgery and intraocular optical correction. Vestnik Oftalmologii. 2014;130(6): 80–88. (In Russ.)]
4. Зуев В.К., Туманян Э.Р., Сороколетов Г.В., Вещикова В.Н., Узунян Д.Г. Мягкая «реверсная-М» ИОЛ в хирургии катаракты при миопии высокой степени (предварительное сообщение). Офтальмохирургия. 2012;3: 26–30. [Zuyev VK, Tumanyan ER, Sorokoletoev GV, Vescikova VN, Uzunyan DG. Soft reverse-M IOL in cataract surgery in high myopia (Preliminary Report). Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2012;3: 26–30. (In Russ.)]
5. Федоров С.Н., Тимошкина Н.Т., Малогин Б.Э. и др. Клинико-экспериментальное обоснование метода интраоперационной защиты стекловидного тела и сетчатки при фактоэмulsionификации с имплантацией ИОЛ на миопических глазах. Офтальмохирургия. 2000;1: 14–21. [Fyodorov SN, Timoshina NT, Malyugin BE, et al. Kliniko-experimentalnoe obosnovanie metoda intraoperatsionnoi zashchity steklovidnogo tela i setchatki pri faktoemulsionifikatsii s implantatsiei IOL na miopicheskikh glazakh. Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery. 2000;1: 14–21. (In Russ.)]
6. Ключникова Е.В., Бойко Э.В., Алексеева Н.Ф. Сравнительный анализ исходов коаксиальной и бимануальной фактоэмulsionификации катаракты без имплантации ИОЛ у пациентов с миопией высокой степени. Офтальмология. 2007;4(1):

- 7–12. [Klyushnikova EV, Boiko EV, Alexeeva NF. The comparative analysis of coaxial and bimanual phacoemulsification without IOL implantation in patients with severe myopia. *Ophthalmology in Russia*. 2007;4(1): 7–12. (In Russ.)]
7. Мамиконян В.Р., Юсеф Ю.Н., Юсеф С.Н. и др. Факоэмульсификация катаракты у пациентов с высокой степенью миопии. *Вестник офтальмологии*. 2004;120(6): 3–5. [Mamikonian VR, Iusef IuN, Iusef SN, et al. Phacoemulsification of cataract in patients with high myopia. *Vestnik Oftalmologii*. 2004;120(6): 3–5. (In Russ.)]
 8. Мирзоев С.М., Еникеев А.А., Муминова М.Д. и др. Результаты факоэмульсификации катаракты глаз с миопией высокой степени. *Здравоохранение Таджикистана*. 2014; 1: 31–34. [Mirzoev SM, Enikееv AA, Muminova MD, et al. Results of cataract phacoemulsification in eyes with high myopia. *Healthcare of Tajikistan*. 2014;1: 31–34. (In Russ.)]
 9. Попова Е.А., Коваленко Ю.В. Функциональные результаты факоэмульсификации катаракты и лensectомии с рефракционной целью на прозрачном хрусталике у больных миопией высокой степени. *Офтальмологический журнал*. 2012;4: 27–29. [Popova EA, Kovalenko YuV. Functional results of cataract phacoemulsification and lensectomy with refractive aim in high-stage myopia. *Journal of Ophthalmology*. 2012;4: 27–29. (In Russ.)]
 10. Астахов Ю.С., Луковская Н.Г., Шукин А.Д. Отслойка сетчатки при артерификации. Ю.С. Астахов, Офтальмологические ведомости. 2009;2(3): 30–38. [Astakhov YuS, Lukovskaya NG, Schukin AD. Retinal detachment in pseudophakia. *Ophthalmology Reports*. 2009;2(3): 30–38. (In Russ.)]
 11. Bose LT, Moshegov CN. Comparison of the Zeiss IOL Master and applanation A-scan ultrasound biometry for intraocular lens calculations. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2003 Apr;31(2): 121–124. doi: 10.1046/j.1442-9071.2003.00617.x
 12. Легких С.Л., Першин К.Б., Пашинова Н.Ф., Цыганков А.Ю. Особенности расчета оптической силы ИОЛ на глазах с миопией экстремально высокой степени. *Современные технологии в офтальмологии*. 2016;4: 128–130. [Legkikh SL, Pershin KB, Pashinova NF, Tsygankov AYu. Osobennosti rascheta opticheskoi silyi IOL na glazakh s miopiei ekstremalno vyisokoi stepeni. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2016;4: 128–130. (In Russ.)]
 13. MacLaren RE, Sagoo MS, Restori M, Allan BD. Biometry accuracy using zero- and negative-powered intraocular lenses. *J Cataract Refract Surg*. 2005 Feb;31(2): 280–90. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.04.054
 14. Lin L, Xu M, Mo E, Huang S, Qi X, Gu S, Sun W, Su Q, Li J, Zhao YE. Accuracy of Newer Generation IOL Power Calculation Formulas in Eyes With High Axial Myopia. *J Refract Surg*. 2021 Nov;37(11): 754–758. doi: 10.3928/1081597X-20210712-08
 15. Gadkari SS. Evaluation of 19 cases of inadvertent globe perforation due to periocular injections. *Indian J Ophthalmol*. 2007 Mar-Apr;55(2): 103–107. doi: 10.4103/0301-4738.30702
 16. Cionni RJ, Barros MG, Osher RH. Management of lens-iris diaphragm retropulsion syndrome during phacoemulsification. *J Cataract Refract Surg*. 2004 May;30(5): 953–956. doi: 10.1016/j.jcrs.2004.01.030
 17. Auffarth GU, Naujokaitis T, Hammer M. Cataract surgery and the small eye: relative anterior microphthalmos, high hyperopia and nanophthalmos. *Ophthalmologe*. 2022 Jan;119(1): 89–93. doi: 10.1007/s00347-021-01483-5
 18. Pahor D, Gracner T, Gracner B. Cataract surgery in nanophthalmic eyes. *Klin Monbl Augenheilk*. 2012 Nov; 229(11): 1113–1117. doi: 10.1055/s-0032-1314983
 19. Dick HB, Krummenauer F, Augustin AJ, et al. Healon5 viscoadaptive formulation: comparison to Healon and Healon GV. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27: 320–326. doi: 10.1016/s0886-3350(00)00482-x
 20. Терещенко Ю.А., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Технические трудности и возможности хирургической профилактики интраоперационных осложнений при факоэмульсификации возрастной катаракты в глазах с короткой передне-задней осью. *Офтальмохирургия*. 2013;4: 30–34. [Tereshchenko YuA, Egorov VV, Sorokin EL. Technical difficulties and possibilities in surgical prophylaxis of intraoperative complications during the phacoemulsification of the age-related cataract in eyes with a short axial length. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2013;4: 30–34. (In Russ.)]
 21. Bai L, Zhang ZP, Yi GL, Wu WJ, Lin HT, Yan PS. Selection of accurate IOL formula in patients with cataract and high hyperopia. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi*. 2008 Dec;44(12): 1063–1035.
 22. Wu W, Dawson DG, Sugar A, Elnor SG, Meyer KA, McKay JB, Moroi SE. Cataract surgery in patients with nanophthalmos: results and complications. *J Cataract Refract Surg*. 2004 Mar;30(3):v584–590. doi: 10.1016/j.jcrs.2003.07.009
 23. Темиров Н.Э., Погорелова В.В. Коррекция гиперметропии высокой степени полиартифакцией. *Вестник офтальмологии*. 2007;123(6): 29–32. [Temirov NE, Pogorelova VV. Correction of high-degree hyperopia by multiple pseudophakia. *Vestn Oftalmol*. 2007;123(6): 29–32. (In Russ.)]
 24. Бессарабов А.Н., Пантелеев Е.Н. Адаптивный расчет оптической силы ИОЛ для рефракционной лensectомии. *Офтальмохирургия*. 2001;1: 45–50. [Bessarabov AN, Panteleev EN. Adaptivnyii raschet opticheskoi silyi IOL dlya refractsiionnoi lensectomii. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2001;1: 45–50. (In Russ.)]
 25. Сорокин Е.Л., Марченко А.Н., Пашенцев Я.Е. Факоэмульсификация в профилактике острого приступа закрытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(2): 37–46. [Sorokin EL, Marchenko AN, Pashentsev YaE. Phacoemulsification in prevention of acute angle-closure glaucoma attack. *Vestn Oftalmol*. 2022;138(2): 37–46. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202213802137
 26. Самохвалов Н.В., Сорокин Е.Л., Марченко А.Н., Пашенцев Я.Е. Анатомо-морфометрические особенности структур переднего сегмента глаза при гиперметропии и риск развития первичной закрытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2022;138(5): 22–28. [Samokhvalov NV, Sorokin EL, Marchenko AN, Pashentsev YaE. Anatomical and morphometric features of anterior eye segment structures in hyperopia and the risk of developing primary angle-closure glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2022;138(5): 22–28. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma202213805122
 27. Марченко А.Н., Сорокин Е.Л., Пашенцев Я.Е. Эффективность системы прогнозирования риска развития острого приступа закрытоугольной глаукомы. *Вестник офтальмологии*. 2019;135(1): 47–52. [Marchenko AN, Sorokin EL, Pashentsev YaE. Effectiveness of the system for predicting the risk of developing an acute angle closure glaucoma attack. *Vestn Oftalmol*. 2019;135(1): 47–52. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma201913501147
 28. Югай М.П., Рябцева А.А. Способ оперативного лечения катаракты у больных с короткой передне-задней осью глаза. Патент RU на изобретение № 2611886, 01.03.2017. [Yugai MP, Ryabtseva AA. Sposob operativnogo lecheniya kataracty u bolnykh s korotkoi peredne-zadnei os'yu glaza. Patent RU № 2611886, 01.03.2017. (In Russ.)]
 29. Холевинская О.В., Красильникова В.Л. Метод факоэмульсификации катаракты у пациентов с закрытоугольной глаукомой. *Современные технологии в офтальмологии*. 2021;5: 116–120. [Khaliavinskaya OV, Krasilnikava VL. Method of phacoemulsification of cataract in patients with angle-closure glaucoma. *Sovremennye tekhnologii v oftalmologii*. 2021;5: 116–120. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2021-5-116-120
 30. Baek SU, Kim KH, Lee JY, Lee KW. Long-term Intraocular Pressure Elevation after Primary Angle Closure Treated with Early Phacoemulsification. *Korean J Ophthalmol*. 2018 Apr;32(2): 108–115. doi: 10.3341/kjo.2017.0077
 31. Sakai D, Yamamoto S, Yoshimizu S, Hirose F, Fujihara M, Nakamura M, Kurimoto Y. Ten-year outcomes of cataract surgery for glaucoma management in patients with primary angle-closure disease. *Jpn J Ophthalmol*. 2023 Mar;67(2): 129–137. doi: 10.1007/s10384-022-00971-8

Информация об авторах

Копаев Сергей Юрьевич – доктор медицинских наук, заведующий отделом лазерной рефракционной хирургии ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» МЗ РФ, Москва, <https://orcid.org/0000-0001-5085-6788>

Григорьева Юлия Валериевна – аспирант ФГАУ НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. академика С.Н. Федорова» МЗ РФ, Москва, prostoboss2202@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5075-0772>

Information about the authors

Sergey Yu. Kopaev – Doctor of Science, head of laser refractive surgery department, S. N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, <https://orcid.org/0000-0001-5085-6788>

Yulia V. Grigoryeva – postgraduate, S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, prostoboss2202@bk.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5075-0772>

Вклад авторов

Кобаев С.Ю. – существенный вклад в концепцию и дизайн работы, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Григорьева Ю.В. – сбор, анализ и обработка материала, написание текста.

Authors' contributions

Кобаев С.Ю. – significant contribution to the concept and design of the work, editing, final approval of the version to be published.

Grigoryeva Yu.V. – collection, analysis and processing of material, writing the text.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflict of interest: none declared.

Поступила: 05.06.2023
Переработана: 18.08.2023
Принята к печати: 21.08.2023
Originally received: 05.06.2023
Final revision: 18.08.2023
Accepted: 21.08.2023

УФИМСКИЙ НИИ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

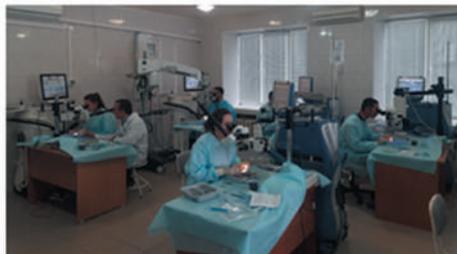
ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

**ПРИГЛАШАЕТ НА WETLAB
ПО ФАКОЭМУЛЬСИФИКАЦИИ КАТАРАКТЫ
В НОВОМ ФОРМАТЕ:**

20.11.2023 – 24.11.2023 – онлайн лекции

27.11.2023 – 01.12.2023 – практика в лаборатории WETLAB

11.12.2023 – 15.12.2023 – практика в лаборатории WETLAB



Даты обучения в 2024 уч.г. будут опубликованы на сайте www.ufaeyeinstitute.ru в разделе «Образование»

ОБУЧЕНИЕ НА РАБОЧЕМ МЕСТЕ

- Лазерные методы лечения в офтальмологии
 - Кросслинкинг роговицы
 - Кератопластика
- ОСТ-диагностика и антивазопролиферативная терапия макулярной патологии
- Трансканаликулярная лазерная эндоскопическая дакриоцисторинотомия (ТЛЭД)
 - Витреоретинальная хирургия
- Лазерная рефракционная хирургия, «Technolas Perfect Vision» и «Victus» (Германия), LDV (Швейцария)
 - Детская офтальмология
- Функциональные методы исследования в офтальмологии

Заявки на обучение принимаются по тел./факсу 8 (347) 272-33-61, по электронной почте: obrotdel@yandex.ru, по адресу: 450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 616-053.3-078

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-38-44>

О микробиоме глазной поверхности

Г.Н. Резбаева¹, О.И. Оренбуркина¹, И.А. Гимранова², А.Э. Бабушкин³

¹Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

²Кафедра фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

³Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Новейшее поколение методов молекулярной биологии, в частности, таких как секвенирование бактериальной 16S рРНК, позволяет наиболее полно выявить разнообразие микробиоты глазной поверхности и расширить список наиболее распространенных родов, выделяемых культуральными методами. Большинство результатов метагеномного секвенирования подтверждают, что *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* являются доминирующими на здоровой поверхности глаза.

Вместе с тем полученные данные указывают на различия в микробном спектре среди людей. Факторы, объясняющие эту изменчивость, в настоящее время точно неизвестны, в частности, в какой степени это связано с людьми и их средой, а в какой они являются искусственными, т.е. привнесены извне. Надо понимать, что достаточно сложно точно описать микроорганизмы на поверхности глаза из-за возможного риска бактериальной контаминации.

Необходимы дополнительные исследования, в том числе более совершенные экспериментальные исследования для предотвращения предвзятости в изучении роли микробиома поверхности глаза в отношении здоровых и патологических состояний. В частности, исследование гетерогенности штаммов, совпадений, таксономического состава и функционального профиля микробиома поверхности здорового глаза имеют важное значение для будущей разработки препаратов для лечения глазных заболеваний, в первую очередь – на основе пробиотиков.

Ключевые слова: *глазная поверхность здорового человека, глазной микробиом, глазная микробиота, микробная флора, культуральный метод, идентификация по маркерному гену 16S рРНК, метагеномное секвенирование*

Для цитирования: Резбаева Г.Н., Оренбуркина О.И., Гимранова И.А., Бабушкин А.Э. О микробиоме глазной поверхности. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 38–44. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-38-44>

Автор, ответственный за переписку: Резбаева Гульнара Нилевна, gulnarani@mail.ru

Review

Ocular surface microbioma

G.N. Rezbaeva¹, O.I. Orenburkina¹, I.A. Gimranova², A.E. Babushkin³

¹Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

²Fundamental and Applied Microbiology Department, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

³Ufa Eye Research Institute, Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

The latest molecular biology methods, in particular, bacterial 16S rRNA sequencing, makes it possible to reveal the diversity of the ocular surface microbiota and expand the list of the most common types identified by cultural methods. Most metagenomic sequencing results confirm that *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, and *Staphylococcus* are dominant on the healthy ocular surface.

However, the obtained data point to differences in the microbial spectrum among people. Factors explaining this variability are currently unknown, in particular, to what extent it is related to people and their environment, and to what extent they are artificial, i.e. brought in from outside. Describing the microorganisms on the ocular surface is not easy due to the possible risk of bacterial contamination.

More research is needed, including better experimental studies, to avoid bias in the study of the role of the ocular surface microbiome in relation to healthy and pathological conditions. In particular, the study of strain heterogeneity, overlaps, taxonomic composition and functional profile of the healthy eye surface microbiome are important for drug development, especially those based on probiotics, for the treatment of eye diseases.

Key words: *ocular surface of a healthy person, ocular microbiome, ocular microbiota, microbial flora, cultural method, identification by the 16S rRNA marker gene, metagenomic sequencing*

For quoting: Rezbaeva G.N., Orenburkina O.I., Gimranova I.A., Babushkin A.E. Ocular surface microbioma. Point of view. East – West. 2023;3: 38–44. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-38-44>

Corresponding author: Gulnara N. Rezbaeva, gulnarani@mail.ru

Микробиота (МБТ) представляет собой собирательное название микроорганизмов в определенном биотопе, а совокупность разнообразия ее генов называется микробиомом (МБ). Собственным сообществом бактерий обладает и такой орган, как глаз. Существует целый ряд инфекционных заболеваний, поражающих поверхность глаза – конъюнктиву и роговицу, этиологическим агентом которых выступают бактерии.

Микробиологические методы диагностики, направленные на выявление и идентификацию известных микроорганизмов, различны, причем примерно до конца 80-х годов XX века преобладало определение фенотипических характеристик микроорганизмов [1]. Идентификация микроорганизмов заключается в определении видовой или родовой принадлежности на основании изучения биохимических (на дифференциально-диагностических средах), культурально-морфологических (обычно исследуют микроскопию мазков патологического материала, обращая внимание на размер, расположение, форму – кокки, палочки и пр.), патогенных (факторы патогенности микроорганизма, например, заражая лабораторных животных), серологических (серодиагностика основана на определении антител к выявленному или предполагаемому возбудителю) и генетических свойств определенного образца. Необходимо отметить то обстоятельство, что генетическая система бактерий состоит из нуклеоида, обычно представляющего собой одну двунитевую молекулу ДНК кольцевой формы, и внуклеоидных структур. Наследственная информация у бактерий хранится в форме последовательности нуклеотидов ДНК, которая определяет последовательность аминокислотных остатков в молекуле белка. Гены представляют собой дискретные участки на ДНК, которые отличаются числом и специфичностью последовательности нуклеотидов, где обычно зашифрована информация о структуре и свойствах белков, при этом каждому белку соответствует свой ген.

Культуральные свойства (форма, размер, величина, цвет и густота роста колоний и т.п.) микроорганизмов определяют при помощи посева на различные виды среды – жидкие, полужидкие и плотные. Состав среды зависит от видовой специфичности микроорганизмов, т.е. их способности размножаться в определенной среде или на ней при определенных условиях роста. Однако это дает только приблизительную оценку плотности и разнообразия микроорганизмов в образцах и данные показатели часто неточны. Культивируемые виды могут представлять лишь небольшую долю реальных микробных популяций в образцах, которые склонны к росту в применяемых условиях. Кроме того, оценка плотности микроорганизмов в определенном образце также варьирует в зависимости от широкого спектра факторов, которые могут влиять на способность микробов к размножению. Более того, немалую долю в сообществе МБТ составляют труднокультивируемые и некультивируемые микроорганизмы. В настоящее время только половина бактериальных типов имеет культивируемых представителей. Например, во многих опубликованных исследованиях имеются различия в типах и плотности микроорганизмов, которые могут быть культивированы с поверхности глаза.

С учетом того, что при использовании традиционных методов требуется много времени на идентификацию микроорганизмов (от 3 до 5 суток), при этом затрачиваются значительные материальные ресурсы и не определяются некультивируемые бактерии, существует необходимость в применении более продвинутых, современных и быстрых способов идентификации микроорганизмов. В первую очередь речь идет об иммунодиагностике, нацеленной на секретируемые микробами пептиды или микробный антиген, а также метагеномном секвенировании, направленном на микробную ДНК. Оба метода позволяют изучать сообщество присутствующих микробов без получения чистых культур. Следует отметить, что методы, акцентированные на микробные нуклеиновые кислоты, не требуют специфических антител, что делает их более доступными для лабораторного исследования [2, 3].

При использовании методов, основанных на культивировании, было обнаружено, что на поверхности глаза, как и на любой другой поверхности какой-либо слизистой оболочки или кожи, присутствует обильная микробная флора, состоящая из различных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов. При этом роды *Staphylococcus*, *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium* и *Micrococcus* являются комменсальными (помогающие иммунной системе распознавать болезнетворные или патогенные микроорганизмы) грамположительными бактериями, присутствующими в небольшом количестве на веках, конъюнктиве и слезе [4]. Эти бактерии присутствуют на коже и колонизируют глазную поверхность сразу после рождения. Такая ситуация остается относительно стабильной на протяжении всей жизни, если только она не изменится в результате лечения, например, антибиотиками, после хирургических вмешательств, перенесенных инфекций, использования контактных линз и т.п.

Грамотрицательные бактерии, такие как *Haemophilus*, *Pseudomonas* и *Neisseria*, а также грибы встречаются реже, но они также могут присутствовать у здоровых людей [5]. Следует отметить, что традиционные методы культивирования позволяют наблюдать только часть глазной МБТ из-за невозможности обнаружить медленно растущие бактерии [6–8].

Одним из перспективных и современных методов идентификации микроорганизмов, как известно, является идентификация по маркерному гену 16S рРНК, который есть и в эукариотах в митохондриальной ДНК, присутствует в геноме всех известных бактерий и архей, но отсутствует у вирусов [9, 10]. Особенности расположения вариативных и консервативных участков этого гена до конца не изучены. Поэтому детальное изучение последовательностей нуклеотидов в данном гене может помочь при идентификации микроорганизмов. Считается, что новейшее поколение методов молекулярной биологии, в частности, таких как секвенирование бактериальной 16S рРНК, позволяет наиболее полно выявить разнообразие МБТ глазной поверхности.

16S рРНК обычно используется с таксономической целью (разделения на группы на основании общих признаков) для бактерий, в то время как 18S рРНК и внутренний транскрибируемый спейсер (ITS) – для гри-

бов. Для определения видов микроорганизмов обычно секвенируют ампликоны гена 16S/18S/BTC, и последовательность сопоставляется с хранилищем существующей последовательности для получения таксономической информации. В настоящее время более 9000 последовательностей генов 16S рРНК были депонированы в GenBank, что делает анализ последовательности генов 16S рРНК лучшим инструментом для выявления редко выделяемых, плохо описанных и не поддающихся культивированию бактерий. Другой метод секвенирования, называемый метагеномикой дробовика, позволяет достичь разрешения на уровне видов и штаммов. Он исследует весь геном, а не только 16S/18S/BTC, но его высокая стоимость и высокие требования к биоинформатическому анализу не позволили широко использовать его для изучения МБ [1].

Первое высокопроизводительное исследование, посвященное изучению разнообразия МБ глазной поверхности здорового человека, было опубликовано в 2007 г. Авторы идентифицировали такие бактерии, как *Staphylococcus*, *Rhodococcus*, *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Klebsiella*, *Bacillus* и *Erwinia*, в качестве основных родов бактерий на глазной поверхности здорового человека [11].

В 2009 г. исследователи института Бэскома Палмера (США) инициировали проект «Глазной микробиом». Данный проект был направлен на изучение разнообразия и структуры, выявление новых видов микробного сообщества, а также исследование функциональной роли микробиома глазной поверхности. Безусловно, он имел большое значение, поскольку болезнетворные патогены, вызывающие ряд инфекций глазной поверхности, в том числе случаи острого воспаления, до сих пор еще не идентифицированы. В результате на поверхности глаза были обнаружены новые и ранее неописанные патогенные микроорганизмы.

Геномика – раздел молекулярной генетики, посвященный изучению генома и генов живых организмов – в сравнении с анализом на основе культивирования, обнаружила значительное превосходство в разнообразии и составе микроорганизмов – комменсалов конъюнктивы. В среднем у пациента был обнаружен 221 вид бактерий, при этом наиболее распространенные типы были представлены *Proteobacteria* (64%) – наиболее многочисленной и неоднородной группой (куда входят палочковидные и спиралевидные бактерии, а также кокки); *Actinobacteria*, представляющих собой доминантный тип грамположительных бактерий с высоким содержанием гуанина и цитозина (19,6%), и *Firmicutes* – тип кишечных бактерий, отличающихся низким содержанием пар нуклеотидов (3,9%). Предполагаемое ядро МБТ конъюнктивы сформировано из следующих родов: *Aquabacterium*, *Acinetobacter*, *Bradyrhizobium*, *Brevundimonas*, *Corynebacterium*, *Methylobacterium*, *Propionibacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococci*, *Sphingomonas*, *Streptococcus*, *Streptophyta*. Первые 5 из них были наиболее распространенными, на их долю приходилось 58% прочтений последовательностей ДНК [8].

В 2011 г., с применением секвенирования (это общее название методов, позволяющих установить последова-

тельность нуклеотидов в молекуле ДНК) гена 16S рРНК, были классифицированы бактерии общей ДНК конъюнктивного мазка из 59 различных родов микроорганизмов, причем 12 из них постоянно присутствовали в конъюнктиве всех обследованных пациентов. Это позволило предположить, что они могут представлять собой «предполагаемое ядро» конъюнктивной МБТ, тогда как другие могут быть переходными и зависеть от других факторов, таких как окружающая среда, образ жизни, физиологические различия и т.д.

В 2016 г. был проанализирован 31 образец ДНК конъюнктивы здоровых взрослых людей с помощью высокопроизводительного секвенирования Illumina для определения разнообразных таксонов. На уровне рода секвенирование гена 16S рРНК выявило 25 бактериальных типов и 526 различных родов, что составило в среднем $158,8 \pm 41,04$. При этом 10 из 25 типов – *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, *Fusobacteria*, *Deinococcus-Thermus*, *Cyanobacteria/chloroplast*, сахаристые бактерии *Candidatus*, *Acidobacteria* и *Spirochaetaceae* – были наиболее распространенными. Среди 526 родов 24 были повсеместны у всех обследованных субъектов, а 10 из них (*Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Millisia*, *Anaerococcus*, *Fingoldia*, *Simonsiella* и *Veillonella*) идентифицированы как обычные глазные бактерии у большинства субъектов, образуя ядро глазной МБТ [12].

В другом исследовании [2], посвященном МБ конъюнктивы в здоровых глазах 105 обследованных людей, проживающих в Гамбии, путем глубокого секвенирования V1–V3 гипервариабельных областей гена бактериальной 16S рРНК были классифицированы бактерии в 610 родах, принадлежащих к 22 типам. Среди 610 родов *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus* и *Ralsontia* были общими для всех участников. В данном исследовании была выявлена распространенность типов *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Firmicutes*, которая показала, что бактерии являются первичными колонизаторами здоровой поверхности глаза с тремя преобладающими (независимо от хоста, среды и используемого метода) типами: *Actinobacteria*, *Proteobacteria* и *Firmicutes*.

На уровне рода также описано обилие *Propionibacteria*. В то же время, по данным одних авторов, род *Pseudomonas* был наименее распространен и составлял менее 1%, тогда как по данным других авторов, он являлся компонентом ядра конъюнктивной МБТ [13]. На рисунке представлены сводные результаты трех исследовательских групп, проанализировавших 1 15 003, 840 373 и 690 427 последовательностей соответственно.

Надо сказать, что состав основной глазной поверхности МБТ до сих пор вызывает серьезные споры. Так, если Q. Dong и соавт. [8] предположили, что 12 родов, которые были указаны выше, представляли собой предполагаемое «ядро» микробиоты конъюнктивы, то в другом исследовании утверждалось, что *Corynebacterium*, *Streptococcus*, *Propionibacterium*, *Bacillus*, *Staphylococcus* и *Ralsontia* были обнаружены в 80% из 105 протестированных образцов и вместе составляли более 1/3 всего бактериального сообщества [2]. Позже было показано, что основные микробные сообщества конъюнктивы со-

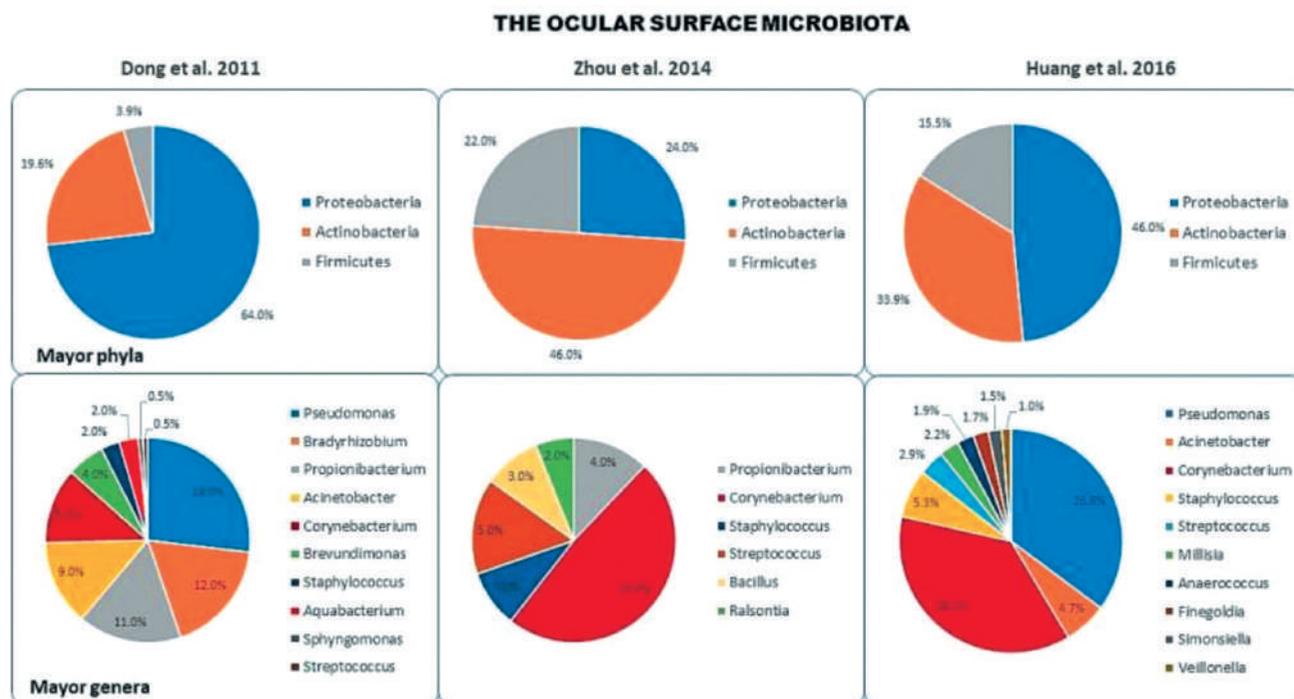


Рисунок. Результаты исследований конъюнктивной микробиоты по гену 16S рРНК разными группами авторов (данные Petrillo F., 2020)
Figure. Results of studies of the conjunctival microbiota on the 16S rRNA gene by various groups of authors (Petrillo F., 2020)

стоят из *Corynebacterium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*, *Acinetobacter*, *Streptococcus*, *Millisia*, *Anaerococcus*, *Finogoldia*, *Simonsiella* и *Veillonella* [12].

T. Doan и соавт. [14] применили три различных метода для изучения МБ конъюнктивы здорового человека: бактериальную культуру, глубокое секвенирование гена 16S рРНК и репрезентативное кариотипирование биомов *in silico*. Авторы обнаружили, что преобладающими микроорганизмами были *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и коагулазонегативный *Staphylococcus*. В другом исследовании сообщается, что *Corynebacterium*, *Acinetobacteria*, *Pseudomonas*, *Sphingomonas*, *Streptococcus*, *Massilia* и *Rothia* составляют 80% среди таксономических единиц и микробных родов на поверхности глаза [15]. Метагеномные данные, собранные другими исследователями, показали, что *Propionibacterium*, *Staphylococcus*, *Escherichia* и *Micrococcus* были наиболее распространенными родами микроорганизмов на поверхности глаза у здоровых людей. Преобладающими родами микроорганизмов являются *Pseudomonas*, *Acinetobacter*, *Bacillus*, *Chryseobacterium* и *Corynebacterium*. Результаты недавнего исследования [16] показали, что на поверхности глаза обычно выделяли *Propionibacterium* у молодых субъектов и *Corynebacterium* или *Neisseriaceae* у пожилых.

Нельзя не указать и данные, полученные Y. Kang и соавт. [17]. Проведенное авторами метагеномное секвенирование мазков со слизистой оболочки глаза 17 здоровых добровольцев показало, что количество видов в каждом здоровом МБ поверхности глаза колебалось от 6 до

47 (при этом МБ поверхности здорового глаза был разделен на 12 типов, 70 родов и 140 видов). Видами с высокой относительной численностью и высокими показателями положительных результатов были *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus epidermidis*, *Propionibacterium acnes*, *Corynebacterium accolens* и *Enhydrobacter aerosaccus*. При этом корреляционный анализ сети выявил конкурентное взаимодействие *Staphylococcus epidermidis* со *Streptococcus pyogenes* в микробных экосистемах поверхности глаза.

Таким образом, метагеномное секвенирование дает существенную информацию о разнообразии глазного МБ и выявляет ранее не идентифицированные виды микроорганизмов традиционными методами, основанными на культивировании. Другими словами, применение метода метагеномного секвенирования позволяет обнаруживать гораздо более широкий спектр микробов. Однако имеющееся несоответствие в результатах между разными исследованиями с использованием аналогичных методов секвенирования дает основание для применения комбинации этих методов для абсолютного доказательства существования того или иного микроорганизма.

Большинство результатов метагеномного секвенирования подтверждают, что *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* являются доминирующими на здоровой поверхности глаза. Это расширяет список наиболее распространенных родов, выделяемых культуральными методами, а именно коагулазонегативного *Staphylococcus*.

Необходимо помнить, что результаты метагеномного секвенирования могут быть осложнены такими факторами, как небольшой размер образца [18], глубина мазков [19, 20], загрязнение набора для извлечения ДНК и реагентов для полимеразной цепной реакции (ПЦР) и т.д. [21, 22]. Тем не менее данный метод остается лучшим современным инструментом для профилирования микробиоты *in situ*. Используя его, удалось, например, охарактеризовать также внутриглазную МБТ водянистой влаги у пациентов с глазными заболеваниями, которые потребовали хирургического вмешательства. При этом было обнаружено, что каждое заболевание обладает уникальной внутриглазной микробной сигнатурой, что предполагает потенциальную связь между внутриглазной МБТ и здоровьем, в частности, заболеваниями глаз.

На МБТ глазной поверхности могут влиять условия окружающей среды, возраст, пол, вредные привычки, ношение контактных линз, болезненные состояния, антибиотики, инфекции и т.д. [23]. Понимание факторов, которые изменяют внутриглазную МБТ, все еще является явно недостаточным. Поскольку пространство внутри глаза относительно отделено от внешней среды, разумно предположить, что внутриглазная МБ наиболее тесно связана с факторами организма хозяина. Известно, например, что возраст и уровень половых гормонов оказывают значительное влияние на иммунную систему и здоровье глаз. Группы пациентов разного возраста значительно различаются по бактериальному составу и метаболическим функциям, а гендерный фактор влияет только на β -разнообразие бактериального состава. Данные свидетельствуют о том, что возраст и пол могут в совокупности формировать МБ на поверхности глаза. При этом возраст, по-видимому, является более сильным фактором в изменении глазного поверхностного МБ.

Вместе с тем некоторые более ранние исследования [15] не обнаружили влияния возраста на разнообразие микробов α и более высокий индекс разнообразия Шеннона (используется для количественной оценки) у мужчин, другие – не выявили влияние пола на микробное разнообразие, а более высокий индекс разнообразия Шеннона отмечен у детей младше 10 лет [2]. Это несоответствие может быть объяснено разными методами, которые использовались в этих исследованиях.

Во время внутриглазного воспаления нарушается иммуносупрессивная среда глаза, когда патогены или антигены обнаруживаются с помощью местного иммунного надзора. Современное лечение внутриглазного воспаления включает иммуносупрессивные препараты. Хотя кортикостероиды и иммунодепрессанты остаются мощными и эффективными препаратами для лечения внутриглазного воспаления, результаты их применения далеко не всегда являются оптимальными, нередко плохо контролируются и приводят ко многим побочным эффектам [24, 25]. Более современные антицитокиновые биологические препараты против TNF- α , такие как адалимумаб, инфликсимаб и голимумаб, повысили терапевтические возможности при неинфекционном увеите. Экспериментальные исследования на модели эндофтальмита показали низкую сохранность функции сетчатки, предположительно из-за повышенной бактериальной нагрузки [26]. Между тем существование внутриглазных

микробов наводит на мысль, что внутриглазные комменсалы могут также способствовать патогенезу увеита.

Методы лечения, манипулирующие комменсальным МБ, были разработаны как новая стратегия, позволяющая настроить иммунную систему хозяина на противодействие нескольким воспалительным заболеваниям, таким как воспалительное заболевание кишечника, болезнь «трансплантат против хозяина», ВИЧ-инфекция и воспаление, вызванное психологическим стрессом [1]. Вероятно, это связано с тем, что МБТ хозяина может формировать его иммунную систему [27]. В этой связи недавнее экспериментальное исследование продемонстрировало, что комбинация ремоделирования кишечного МБ и ингибирования микроглии может значительно ослабить выраженность аутоиммунного воспаления [28].

Таким образом, новейшее поколение методов молекулярной биологии, в частности, таких как секвенирование бактериальной 16S рРНК, позволяет наиболее полно выявить разнообразие МБТ глазной поверхности и расширить список наиболее распространенных родов, выделяемых культуральными методами. По-видимому, *Corynebacterium*, *Propionibacterium* и *Staphylococcus* являются доминирующими на здоровой поверхности глаза. Вместе с тем полученные данные указывают на различия в микробном спектре среди людей. Факторы, объясняющие эту изменчивость, в настоящее время точно неизвестны, в частности, в какой степени это связано с людьми и их средой, а в какой они являются искусственными, т.е. привнесены извне. Надо понимать, что достаточно сложно точно описать микроорганизмы на поверхности глаза из-за возможного риска бактериальной контаминации.

Необходимы дополнительные исследования, в том числе более совершенные экспериментальные исследования для предотвращения предвзятости в изучении роли МБ поверхности глаза в отношении здоровых и патологических состояний. В частности, исследование гетерогенности штаммов, совпадений, таксономического состава и функционального профиля микробиома поверхности здорового глаза имеют важное значение для будущей разработки препаратов для лечения глазных заболеваний в первую очередь на основе пробиотиков (микроорганизмов нормальной микрофлоры кишечника) [29].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Li JJ, Yi S, Wei L. Ocular Microbiota and Intraocular Inflammation. *Front Immunol.* 2020 Dec 23;11: 609765. doi: 10.3389/fimmu.2020.609765
2. Zhou Y, Holland MJ, Makalo P, Joof H, Roberts CH, Mabey DC, Bailey RL, Burton MJ, Weinstock GM, Burr SE. The conjunctival microbiome in health and trachomatous disease: A case control study. *Genome Med.* 2014;6(11): 99. doi: 10.1186/s13073-014-0099-x
3. Zhang H, Zhao F, Hutchinson DS, Sun W, Ajami NJ, Lai S, Wong MC, Petrosino JF, Fang J, Jiang J, Chen W, Reinach PS, Qu J, Zeng C, Zhang D, Zhou X. Conjunctival Microbiome Changes Associated With Soft Contact Lens and Orthokeratology Lens Wearing. *Investigative ophthalmology & visual science.* 2017;58(1): 128–136. doi: 10.1167/iovs.16-20231

4. Miller D, Iovieno A. The role of microbial flora on the ocular surface. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009; 9(5): 466–470. doi: 10.1097/ACI.0b013e3283303e1b
5. Wu T, Mitchell B, Carothers T, Coats D, Brady-McCreery K, Paysse E, Wilhelmus K. Molecular analysis of the pediatric ocular surface for fungi. *Curr Eye Res*. 2003;26(1): 33–36. doi: 10.1076/ceyr.26.1.33.14253
6. Burns DG, Camakaris HM, Janssen PH, Dyal-Smith ML. Combined use of cultivation-dependent and cultivation-independent methods indicates that members of most haloarchaeal groups in an Australian crystallizer pond are cultivable. *Appl Environ Microbiol*. 2004 Sep;70(9): 5258–5265. doi: 10.1128/AEM.70.9.5258-5265.2004
7. Woo PC, Lau SK, Teng JL, Tse H, Yuen KY. Then and now: Use of 16S rDNA gene sequencing for bacterial identification and discovery of novel bacteria in clinical microbiology laboratories. *Clin Microbiol Infect*. 2008 Oct;14(10): 908–934. doi: 10.1111/j.1469-0691.2008.02070.x
8. Dong Q, Brulc JM, Iovieno A, Bates B, Garoutte A, Miller D, Revanna KV, Gao X, Antonopoulos DA, Slepak VZ, et al. Diversity of bacteria at healthy human conjunctiva. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(8): 5408–5413. doi: 10.1167/iovs.10-6939
9. Mitra S, Fister-Fromme K, Damms-Machado A, Scheurenbrand T, Biskup S, Huson DH, Bischoff SC. Analysis of the intestinal microbiota using SOLiD 16S rRNA gene sequencing and SOLiD shotgun sequencing. *BMC Genomics*. 2013;14(Suppl 5): S16. doi: 10.1186/1471-2164-14-S5-S16
10. Аветисов С.Э., Абрамова Н.Д., Гоголева Н.Е., Гусев О.А., Митичкина Т.С., Новиков И.А., Суббот А.М., Шагимарданова Е.И. Рациональная стратегия изучения микробиома глазной поверхности пользователей жестких контактных линз методом метабаркодинга по гену 16S рРНК. *Вестник офтальмологии*. 2020;136(3): 3–9. [Avetisov SE, Abramova ND, Gogoleva NE, Gusev OA, Mitichkina TS, Novikov IA, Subbot AM, Shagimardanova EI. Rational strategy for studying microbiome of the ocular surface of people using hard contact lenses by method of 16S rRNA gene metabarcoding. *Vestnik Oftalmologii*. 2020;136(3): 3–9. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma20201360313
11. Graham JE, Moore JE, Jiru X, Moore JE, Goodall EA, Dooley JS, et al. Ocular pathogen or commensal: a PCR-based study of surface bacterial flora in normal and dry eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007 Dec;48(12): 5616–5623. doi: 10.1167/iovs.07-0588
12. Huang Y, Yang B, Li W. Defining the normal core microbiome of conjunctival microbial communities. *Clin Microbiol Infect*. 2016 Jul;22(7):643.e7–643.e12. doi: 10.1016/j.cmi.2016.04.008
13. Petrillo F, Pignataro D, Lavano MA, Santella B, Folliero V, Zannella C, Astarita C, Gagliano C, Franci G, Avitabile T, Galdiero M. Current Evidence on the Ocular Surface Microbiota and Related Diseases. *Microorganisms*. 2020 Jul;8(7): 1033. doi: 10.3390/microorganisms8071033
14. Doan T, Akileswaran L, Andersen D, Johnson B, Ko N, Shrestha A, et al. Paucibacterial Microbiome and Resident DNA Virome of the Healthy Conjunctiva. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016 Oct;57(13): 5116–5126. doi: 10.1167/iovs.16-19803
15. Ozkan J, Nielsen S, Diez-Vives C, Coroneo M, Thomas T, Willcox M. Temporal stability and composition of the ocular surface microbiome. *Sci Rep*. 2017 Aug;7(1): 9880. doi: 10.1038/s41598-017-10494-9
16. Suzuki T, Sutani T, Nakai H, Shirahige K, Kinoshita S. The Microbiome of the Meibum and Ocular Surface in Healthy Subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2020 Feb;61(2): 18. doi: 10.1167/iovs.61.2.18
17. Kang Y, Lin S, Ma X, Che Y, Chen Y, Wan T, et al. Strain heterogeneity, cooccurrence network, taxonomic composition and functional profile of the healthy ocular surface microbiome. *Eye Vis (Lond)*. 2021 Feb;8(1): 6. doi: 10.1186/s40662-021-00228-4
18. Kelly BJ, Gross R, Bittinger K, Sherrill-Mix S, Lewis JD, Collman RG, et al. Power and sample-size estimation for microbiome studies using pairwise distances and PERMANOVA. *Bioinformatics*. 2015 Aug;31(15): 2461–2468. doi: 10.1093/bioinformatics/btv183
19. Tedeschi S, Negosanti L, Sgarzani R, Trapani F, Pignanelli S, Battilana M, et al. Superficial swab versus deep-tissue biopsy for the microbiological diagnosis of local infection in advanced-stage pressure ulcers of spinal-cord-injured patients: a prospective study. *Clin Microbiol Infect*. 2017 Dec;23(12): 943–947. doi: 10.1016/j.cmi.2017.04.015
20. Prast-Nielsen S, Tobin AM, Adamzik K, Powles A, Hugerth LW, Sweeney C, et al. Investigation of the skin microbiome: swabs vs. biopsies. *Br J Dermatol*. 2019 Sep;181(3): 572–579. doi: 10.1111/bjd.17691
21. Glassing A, Dowd SE, Galandiuk S, Davis B, Chiodini RJ. Inherent bacterial DNA contamination of extraction and sequencing reagents may affect interpretation of microbiota in low bacterial biomass samples. *Gut Pathog*. 2016 May;8: 24. doi: 10.1186/s13099-016-0103-7
22. Knight R, Vrbanac A, Taylor BC, Aksenov A, Callewaert C, Debelius J, et al. Best practices for analysing microbiomes. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jul;16(7): 410–422. doi: 10.1038/s41579-018-0029-9
23. Lu LJ, Liu J. Human Microbiota and Ophthalmic Disease. *Yale J Biol Med*. 2016 Sep;89(3): 325–330.
24. Jabs DA. Immunosuppression for the Uveitides. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2): 193–202. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.08.007
25. Pleyer U, Pohlmann D, Kardes E, Poddubnyy D, Rademacher J. Emerging drugs for the treatment of noninfectious uveitis. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2019 Sep;24(3): 173–190. doi: 10.1080/14728214.2019.1663823
26. Ramadan RT, Moyer AL, Callegan MC. A role for tumor necrosis factor-alpha in experimental *Bacillus cereus* endophthalmitis pathogenesis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Oct;49(10): 4482–4489. doi: 10.1167/iovs.08-2085
27. Suriguga S, Luangmonkong T, Mutsaers HAM, Groothuis GMM, Olinga P. Host microbiota dictates the proinflammatory impact of LPS in the murine liver. *Toxicol In Vitro*. 2020 Sep;67: 104920. doi: 10.1016/j.tiv.2020.104920
28. Zhou J, Yang J, Dai M, Lin D, Zhang R, Liu H, et al. A combination of inhibiting microglia activity and remodeling gut microenvironment suppresses the development and progression of experimental autoimmune uveitis. *Biochem Pharmacol*. 2020 Oct;180: 114108. doi: 10.1016/j.bcp.2020.114108
29. Peter VG, Morandi SC, Herzog EL, Zinkernagel MS, Zysset-Burri DC. Investigating the Ocular Surface Microbiome: What Can It Tell Us? *Review Clin Ophthalmol*. 2023 Jan;17: 259–271. doi: 10.2147/OPTH.S359304

Информация об авторах

Резбаева Гульнара Нилевна – заведующая детским офтальмологическим отделом Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, gulnaraniil@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9571-5067>

Оренбургкина Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, директор Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Гимранова Ирина Анатольевна – кандидат мед. наук, и.о. заведующего кафедрой фундаментальной и прикладной микробиологии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, mia8408@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Бабушкин Александр Эдуардович – доктор медицинских наук, заведующий отделом научных исследований Уфимского НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Information about the authors

Gulnara N. Rezbaeva – Head of Pediatric Ophthalmology Department of Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, gulnaraniil@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0003-9571-5067>

Olga I. Orenburkina – Doctor of Science, Director of Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Irina A. Gimranova – Candidate of Sciences, Acting Head of Fundamental and Applied Microbiology Department, Bashkir State Medical University, Ufa, mia8408@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3330-9437>

Aleksandr E. Babushkin – Doctor of Science, Head of the Scientific Research Department Ufa Eye Research Institute, Ufa, virologicdep@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6700-0812>

Вклад авторов

Резбаева Г.Н. – сбор и обработка материала, написание текста.
Оренбуркина О.И. – концепция и дизайн исследования, редактирование, окончательное утверждение версии, подлежащей публикации.

Гимранова И.А. – консультирование.

Бабушкин А.Э. – написание текста, редактирование.

Authors' contributions

Rezbaeva G.N. – data collection and processing, writing.

Orenburkina O.I. – conceptualization and design, editing, final approval of the manuscript.

Gimranova I.A. – consulting.

Babushkin A.E. – writing, editing.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interests: none declared.

Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Башкирского государственного медицинского университета (Приоритет–2030).

This work was supported by the Bashkir State Medical University Strategic Academic Leadership Program (PRIORITY–2030).

Поступила: 14.05.2023

Переработана: 30.06.2023

Принята к печати: 07.07.2023

Originally received: 14.05.2023

Final revision: 30.06.2023

Accepted: 07.07.2023

КОНФЕРЕНЦИИ 2024

**Башкирское региональное отделение
Общества офтальмологов России
Региональное отделение по Республике Башкортостан
Общероссийской общественной организации
«Ассоциация врачей – офтальмологов»**



Конференции включены в План научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения Республики Башкортостан на 2024 год



ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ LITERATURE REVIEW

Обзор

УДК 617.713

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-45-49>

Кератопротезы в современной офтальмохирургии

И.А. Тухватшина¹, Р.Ю. Зиязетдинова¹, Л.Н. Исмагилова¹, О.И. Оренбуркина², Т.И. Биккузин²

¹ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Уфа

²Всероссийский центр глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

На фоне проблемы дефицита донорских роговиц для кератопластики широкое применение в мировой офтальмохирургической практике у пациентов в ряде тяжелых случаев (при стойких интенсивных помутнениях, бельмах роговицы 4–5-й категории, в том числе с ее неоваскуляризацией, после ожогов, множественных трансплантационных неудач, при обширном симблефароне, синдромах Стивенса – Джонсона, Лайела, глазном рубцующимся пемфигоиде и т.п.) получили кератопротезы, которые в основном состоят из синтетических материалов и показывают хорошую приживляемость, а также достаточно высокий процент восстановления зрения. В статье представлен обзор научной литературы, посвященный кератопротезам, нашедшим наибольшее распространение в мировой офтальмологической практике. Приведены характеристики различных моделей кератопротезов, показания и результаты их применения, включающие осложнения, процент успеха и послеоперационную остроту зрения. Каждая из представленных моделей кератопротезов имеет свои преимущества и недостатки, поэтому проблема их совершенствования для достижения оптимального результата операции по-прежнему остается актуальной и нуждается в дальнейшем изучении.

Ключевые слова: офтальмохирургия, помутнение роговицы, кератопластика, множественные трансплантационные неудачи, кератопротезы

Для цитирования: Тухватшина И.А., Зиязетдинова Р.Ю., Исмагилова Л.Н., Оренбуркина О.И., Биккузин Т.И.

Кератопротезы в современной офтальмохирургии. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 45–49.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-45-49>

Автор, ответственный за переписку: Тухватшина Ильнара Альфировна, ilnara-22-98@mail.ru

Review

Keratoprosthesis in present ophthalmology

I.A. Tukhvatshina¹, R.Yu. Ziyazetdinova¹, L.N. Ismagilova¹, O.I. Orenburkina², T.I. Bikkuzin²

¹Bashkir state medical university of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation

²All-Russian Eye and Plastic Surgery Center of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

The shortage of donor corneas for keratoplasty in patients with severe disorders (persistent opacity, corneal leucoma of IV–V categories, including leucoma with vascularization, after burns, multiple transplant failures, with extensive symblepharon, Stevens – Johnson syndrome, Lyell's syndrome, ocular cicatricial pemphigoid, etc) is currently compensated by keratoprosthesis, which partly or completely consist of synthetic materials, show good engraftment and high vision restoration efficacy.

The article is a review of main scientific papers on keratoprosthesis. The authors state characteristics of different types of keratoprosthesis, indications and outcomes of their use, complications, efficacy rate and postoperative visual acuity. Each of the presented types of keratoprosthesis has its own benefits and drawbacks, so their improvement to achieve better surgical outcomes remains relevant and needs further study.

Key words: ophthalmic surgery, corneal opacity, keratoplasty, multiple transplant failures, keratoprosthesis

For quoting: Tukhvatshina I.A., Ziyazetdinova R.Yu., Ismagilova L.N., Orenburkina O.I., Bikkuzin T.I. Keratoprosthesis

in present ophthalmology. Point of view. East – West. 2023;3:45–49. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-45-49>

Corresponding author: Ilnara A. Tukhvatshina, ilnara-22-98@mail.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Нередко следствием различных заболеваний или травм роговицы вследствие развития стойкого и интенсивного ее помутнения становится значительное снижение зрения или даже практически

слепота. В структуре заболеваний органа зрения патологические состояния роговицы составляют 17–25%. Около 40 млн человек страдают слепотой, которая у 12% из них связана с патологией роговицы. Это свидетельствует о высокой нуждаемости в пересадке роговицы [1, 2]. Наиболее распространенным методом лечения роговичной слепоты считается кератопластика.

К сожалению, приходится признать, что на сегодняшний день еще не разработано оптимальной замены донорской роговицы как в анатомическом, так и функциональном отношении, несмотря на множество исследований в этой области.

Пересадка донорского трансплантата не может эффективно решить проблемы роговичной слепоты по следующим причинам. Во-первых, проблема дефицита кадаверных донорских роговиц стоит очень остро и на протяжении уже ряда лет остается актуальной, т.е. существует значительная нехватка роговичного материала в мире (в частности, одна донорская роговица на 70 необходимых случаев кератопластики) согласно исследованию, проведенному в 2016 г. [3]. Во-вторых, строительство и обслуживание банка для сбора и хранения роговицы обходится дорого, и, в-третьих, донорская роговица наиболее пригодна для операции в течение первых нескольких дней после ее изъятия [4]. Несмотря на то что методы кератопластики постоянно совершенствуются и в послеоперационном периоде активно используются иммуносупрессоры, процент прозрачного приживления трансплантата в осложненных случаях (при ожогах роговицы, аутоиммунных заболеваниях и т.д.) значимо не повысился. Риск отторжения роговичного трансплантата в таких случаях остается высоким. Именно поэтому проведение кератопротезирования, т.е. применение трансплантатов, созданных на основе синтетических материалов у данной категории, пациентов становится актуальным.

ЦЕЛЬ

Анализ информации о моделях кератопротезов, применяющихся в настоящее время, способах их имплантации, результатах и осложнениях.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ российских и зарубежных работ на ресурсах PubMed, Medline, eLIBRARY за последние 20 лет. Критерием выбора были материалы, посвященные различным моделям кератопротезов, осложнениям и эффективности при их применении.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Мысль о вживлении в бельмо прозрачного искусственного аллопластического материала с целью восстановления зрения была высказана Guillaume Pellier de Quengsi еще в 1789 г. В СССР кератопротезирование впервые выполнил академик В.П. Филатов в 1936 г. [5]. В настоящее время в мировой практике применение получили такие протезы, как кератопротез Федорова – Зуева, Бостонский кератопротез (В-KPro) I и II типа, остео-одонто-кератопротез (ООКП) и AlphaCor.

Кератопротез Федорова – Зуева разработан отечественными офтальмологами в 1972 г. Опорной моделью для его создания послужил кератопротез Choусе-2,

предложенный в 1968 г. Кератопротез Федорова – Зуева представлен опорным базисом из тантала и оптическим цилиндром из органического стекла, закрепленным резьбовым соединением с втулкой и скрепленным с основой. С 1972 по 2012 г. проведены успешные имплантации данного протеза в 631 глазу. Техника имплантации данного кератопротеза состоит из 2 этапов. На первом этапе производят непроницающий разрез по лимбу на 2/3 толщины роговицы и внедряют в ее ткань опорную пластину кератопротеза, а через 3 месяца трепанируют бельмо насквозь и вкручивают оптический цилиндр в титановую пластину [6]. Недостаток классической модели кератопротеза Федорова – Зуева заключается в его относительно низкой приживляемости вследствие несовершенства основы – непроницаемой пластины, которая на большой площади разделяет слои роговицы, тем самым нарушая их взаимосвязь, трофику, что приводит к довольно частому развитию асептического некроза.

Успешные результаты кератопротезирования у 89 пациентов спустя 2 года были отмечены в 78,2% случаев, а через год – в 60% [7]. Имплантация протеза Федорова – Зуева была сопряжена с развитием следующих осложнений: развитием ретропротезной мембраны (90%), зарастанием оптического цилиндра (45%), асептическим некрозом роговицы (35%) и даже инфекционным эндофтальмитом и отслойкой сетчатки (10%).

В 2021 г. на Всероссийском конгрессе офтальмологов А.В. Головин представил усовершенствованную модель кератопротеза и метод ее имплантации с использованием донорской роговицы. Так, в новой конструкции протеза диаметр опорной пластины и трепанационного отверстия был уменьшен до 6,0–6,5 и 8 мм, а оптический цилиндр увеличен до 2,0–2,5 мм. Это позволило уменьшить число интра- и послеоперационных осложнений (экспульсивной геморрагии, выпадения стекловидного тела, хрусталика, зарастания оптического цилиндра и т.д.). Операция проводится в один этап. Сначала донорскую роговицу расслаивают фемтосекундным лазером и в сформированный карман вводят опорную пластину, затем комплекс кератопротеза и трансплантата подшивают к паралимбальной части роговицы пациента с возможным укреплением протеза аутофасцией височной мышцы.

Первые усилия в создании Бостонского кератопротеза (В-KPro, Massachusetts Eye & Ear Infirmary, США) были предприняты Claes Dohlman еще в 1968 г., но только в 1992 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами (FDA) выдало разрешение на использование его в США. В настоящее время в мире ежегодно выполняется около 1000 операций с применением данного кератопротеза, а всего в мире на 2015 г. было зафиксировано более 15 тыс. хирургических вмешательств [8, 9].

Кератопротез состоит из передней пластины с оптическим стержнем из полиметилметакрилата (ПММА), задней пластины и титанового фиксирующего с-образного кольца. За время своего существования протез претерпел некоторые изменения. Например, в сплошной задней пластине появились отверстия для обеспечения питания роговицы, а с 2005 г. ее начали изготавливать из титана, что снизило риск образования ретропротез-

ных мембран. В конструкции протеза появилось титановое стопорное кольцо для предотвращения внутриглазного разъединения устройства. К тому же в новом варианте кератопротеза отсутствует резьба, что сделано для лучшей защиты десцеметовой мембраны и эндотелия трансплантата от повреждений во время имплантации [10–12].

Существует 2 варианта устройства: В-KPro I типа представляет собой устройство из передней пластины, оптического стержня, задней пластины с отверстиями и титанового стопорного кольца, которое защелкивается за задней пластиной. Обеспечивает максимальное поле зрения в 60°. В ходе операции донорская роговица зажимается между двумя пластинами, оптический стержень передней пластины пропускают через небольшое (диаметром 3 мм) отверстие роговичного трансплантата, задняя пластина плотно надевается на стержень и фиксируется титановым кольцом. Далее данный комплекс сшивается с периферической частью роговицы реципиента [13]. В-KPro I типа рекомендуется для пациентов с достаточной продукцией слезы, обеспечивающей хорошее увлажнение роговицы. В-KPro II типа целесообразно использовать при недостаточном увлажнении глазной поверхности, устройство отличается наличием дополнительного 2-миллиметрового оптического элемента, который имплантируется после тарзорафии. Обеспечивает поле зрения в 40° от точки фиксации.

Согласно обобщенным данным, имплантация В-KPro может вызвать следующие осложнения: в 10% – эндофтальмит, в 15–27% – вторичную глаукому, в 3–5% – стерильный витриит, в 25–44% – развитие ретропротезной мембраны [13–15]. Что же касается эффективности, то, например, B.L. Zerbe и соавт. [14] при наблюдении за пациентами (всего сделано 322 операции) в течение 8,5 месяца получил 95% успех при остроте зрения: в 57% случаев – 0,1 и более, в 19% – 0,5 и более. Уменьшение эффективности операции и снижение зрения было связано с осложнениями: в 25% случаев возникла ретропротезная мембрана, в 15% – высокое внутриглазное давление, в 5% – стерильный витриит. При увеличении сроков наблюдения за пациентами до 17–19 месяцев эффективность операции уменьшилась до 83–84% [15, 16].

ООКП в 1963 г. впервые описал V. Strampelli, а в 2005 г. он был усовершенствован G. Falcinelli. В ходе операции глазная поверхность заменяется трансплантатом слизистой оболочки полости рта, что обеспечивает поддержку оптического цилиндра из ПММА, встроенного и поддерживаемого тканью из зубной альвеолы самого пациента.

Остео-одонто-кератопротезирование проводится в 2 этапа. На первом этапе выполняется поверхностная кератэктомия, после чего сверху подшивается аутолооскут слизистой оболочки из внутренней поверхности щеки. Из зуба пациента вырезается тонкая пластинка, в ней высверливается отверстие, в куда вставляется цилиндр из ПММК, и весь комплекс вшивается в щеку пациента. На втором этапе трансплантационный комплекс вырезают из щеки. На лоскуте слизистой оболочки, приживленной к роговице, делают надрез. Трансплантат вставляют в глаз после предварительного удаления хрусталика. Лоскут слизистой оболочки снова зашивается, а

над пластиковым прозрачным цилиндром вырезается небольшой участок. После окончательного приживления пациент в косметических целях может использовать склеральную линзу, которая внешне выглядит как нормальный глаз со зрачком и радужкой в окружении белой склеры.

Имплантация ООКП сопряжена с риском следующих осложнений: в 20% случаев – глаукомы, в 6% – стерильного витриита, в 2% – отслойки сетчатки, эндофтальмита, патологической гипотонии или разрастания слизистой оболочки. Кроме того, в 6% случаев имело место образование свищей, а в 4% – отторжение оптического цилиндра [17–19]. Изучив результаты 50 операций с применением ООКП у пациентов, наблюдавшихся 38 месяцев, G. Iuеt и соавт. [19], в частности, получил успех в 96% случаев.

Следует отметить, что применение кератопротезов ограничено строгими показаниями. Например, вышеуказанный протез, как и кератопротез В-KPro, используются при стойких интенсивных помутнениях роговицы в том числе с ее неоваскуляризацией (бельмах 4–5-й категории), ожогах, обширном симблефароне, тяжелом синдроме «сухого глаза», аутоиммунных воспалениях (синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, глазной рубцующийся пемфигоид и т.п.), после перенесенной трахомы, множественных трансплантационных неудачах, в том числе рецидивированием отторжения трансплантата и др. [17].

В 1998 г. впервые имплантирован в глаз человека кератопротез AlphaCor KPro (Addition Technology Inc., Des Plaines, США), а в 2003 г. он был одобрен FDA в США. Данный кератопротез изготавливается из поли-2-гидроксиэтилметакрилата. Состоит из центральной оптической прозрачной зоны с низким содержанием воды в материале и периферической непрозрачной зоны с высоким содержанием воды. Имплантацию производят в строму роговицы в 2 этапа. Изначально от верхнего лимба расслаивают роговицу пациента на две части на протяжении 180° (с 12 до 6 часов). Затем задний слой роговицы трепанируют диаметром 3,5 мм в центре, протез имплантируют между задним и передним лоскутом роговицы, по периферии подшивают непрерывным швом. Далее через 2–3–6 месяцев трепанируют передний лоскут роговицы [20]. Данный кератопротез применяли в основном при неоднократных неудачных трансплантациях роговицы в прошлом. Следует подчеркнуть, что одним из показаний к использованию AlphaCor KPro авторы считают сохранный слезопроизводящий аппарат. Из осложнений при имплантации кератопротеза AlphaCor KPro зафиксированы следующие: в 11,4% – расплавление стромы роговицы, в 5,1% – блокада оптической части ретропротезной мембраной, в 3,9% – другие осложнения. Положительный результат после 322 операций был достигнут исследователями в 92, 80 и 62% случаев после 6 месяцев, первого и второго года наблюдения соответственно [21].

Необходимо упомянуть и о кератопротезе CorNeat KPro, который впервые был имплантирован в глаз человека с неоваскуляризованным бельмом роговицы в Израиле в 2021 г. Ожидается, что протез будет одобрен для широкого использования в клинической практике в 2024

г. Он состоит из двух элементов: центральной оптической части из ПММА и наружной части, которая представлена электроформованными карбонизированными полиуретановыми волокнами. Операция заключается в проведении перитомии на 360°, выскабливания эпителия, маркировки роговицы и наложения трех фиксирующих корнеосклеральных швов, которые обеспечивают централизацию, водонепроницаемость и ограничивают риск сдвига кератопротеза. Далее следует трепанация с удалением центральной части роговицы, установление кератопротеза, затягивание швов и репозиция конъюнктивы поверх имплантата. Фиксирование кератопротеза осуществляется не только при помощи швов, но и фибринового герметика. Устройство имеет «порты доступа» для будущих возможных офтальмологических операций. О послеоперационных осложнениях данных нет. Эту модель авторы рекомендуют использовать при стойких помутнениях роговицы после неудачной кератопластики, герпетическом кератите, аниридии, синдроме Стивенса – Джонсона, васкуляризованной помутневшей роговице [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в настоящее время в клинической практике используется относительно немного моделей кератопротезов, по результатам их использования накоплен определенный опыт. Каждая из существующих моделей того или иного кератопротеза имеет свои преимущества и недостатки. В частности, к недостаткам остео-одонто-кератопротезирования относится использование аутоканей (слизистой щеки, ткани зубной альвеолы), что, естественно, сопряжено с рядом сложностей. Несмотря на сложность процедуры, требующей нескольких операций, растянутых во времени на месяцы, остео-одонто-кератопротезирование тем не менее остается востребованным, так как обладает достаточно высоким процентом успешных исходов и позволяет вернуть зрение в случаях, когда другие модели по ряду причин неприменимы [24]. Для имплантации кератопротеза AlphaCor KPro, Бостонского (I типа) и кератопротеза Федорова – Зуева необходима жизнеспособная периферия роговицы и сохраненный слезопродуцирующий аппарат глаза реципиента, а для В-KPro еще и донорская роговица. Кератопротез CorNeat KPro не требует использования алло- или аутогенного материала, что расширяет возможности его применения. Однако, ввиду малого опыта его применения CorNeat KPro, вопрос о характере и частоте послеоперационных осложнений остается открытым. Проблема совершенствования кератопротезов для достижения оптимального результата операции остается по-прежнему актуальной и нуждается в дальнейшем изучении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Levis HJ, Peh GS, Toh KP. Plastic compressed collagen as a novel carrier for expanded human corneal endothelial cells for transplantation. *PLoS One*. 2012;7(11):e50993. doi: 10.1371/journal.pone.0050993
2. Дронов М.М. Использование кератопластики при оказании офтальмологической помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях. Медико-биологические и социально-психологические проблемы безопасности в чрезвычайных ситуациях. 2016;4: 44–49. [Dronov MM. Keratoplasty in ophthalmologic assistance to victims in emergencies. *Medico-Biological and Socio-Psychological Problems of Safety in Emergency Situations*. 2016;4: 44–49. (In Russ.)] doi: 10.25016/2541-7487-2016-0-4-44-49
3. Philippe G, Jullienne R, He Z, Aldossary M, Acquart S, Cognasse F, Thuret G. Global survey of corneal transplantation and eye banking. *JAMA Ophthalmol*. 2016;33(9): 914–918. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4776
4. Stulting RD, Lass JH, Terry MA, et al. Factors associated with graft rejection in the cornea preservation time study. *Am J Ophthalmol*. 2018;196: 197–207. doi: 10.1016/j.ajo.2018.10.005
5. Чернетский И.С., Макаров П.В., Беляев Д.С. Об истории и перспективах кератопротезирования. Российский офтальмологический журнал. 2009;2(2): 47–51. [Chernetsky IS, Makarov PV, Belyaev DS. On the history and prospects of keratoprosthetics. *Russian Ophthalmological Journal*. 2009;2(2): 47–51. (In Russ.)]
6. Мороз З.И., Власова В.А., Ковшун Е.В. История кератопротезирования в МНТК «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова. Офтальмохирургия. 2014;4: 50–55. [Moroz ZI, Vlasova VA, Kovshun EV. The history of keratoprosthetics in the S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution. *Ophthalmosurgery*. 2014;4: 50–55. (In Russ.)]
7. Макаров П.В., Гундорова Р.А., Ченцова Е.В., Лепарская Н.Л., Кугушева А.Э. Отдаленные результаты кератопротезирования протезом Федорова–Зуева у пациентов с последствиями особо тяжелых ожогов глаз. Современные технологии в офтальмологии. 2020;4: 41–42. [Makarov PV, Gundorova RA, Chentsova EV, Leparskaya NL, Kugusheva AE. Long-term results of keratoprosthetics with Fedorov-Zuev prosthesis in patients with the consequences of particularly severe eye burns. *Modern technologies in ophthalmology*. 2020;4: 41–42. (In Russ.)] doi: 10.25276/2312-4911-2020-4-41-42
8. Dohlman CH, Cruzat A, White M. The Boston keratoprosthesis 2014: a step in the evolution of artificial corneas. *Spektrum der Augenheilkunde*. 2014;28(6): 226–233. doi: 10.1007/s00717-014-0240-7
9. Dohlman CH. Boston Keratoprosthesis-The First 50 Years: Some Reminiscences. *Annu Rev Vis Sci*. 2022;8(1): 1–32. doi: 10.1146/annurev-vision-100820-021253
10. Kanellopoulos AJ, Asimellis G. Long-term safety and efficacy of highuence collagen crosslinking of the vehicle cornea in Boston keratoprosthesis type 1. *Cornea*. 2014;33(9): 914–918. doi: 10.1097/ico.0000000000000176
11. Todani A, Ciolino JB, Ament JD, Colby KA, Pineda R, Belin MW, Aquavella JV, Chodosh J, Dohlman CH. Titanium back plate for a PMMA keratoprosthesis: clinical outcomes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2011;249(10): 1515–1518. doi: 10.1007/s00417-011-1684-y
12. Talati RK, Hallak JA, Karas FI, Cruz J, Cortina MS. Retroprosthetic Membrane Formation in Boston Keratoprosthesis: A Case-Control-Matched Comparison of Titanium Versus PMMA Backplate. *Cornea*. 2018;37(2): 145–150. doi: 10.1097/ico.0000000000001462
13. Al Arfaj K. Boston keratoprosthesis – Clinical outcomes with wider geographic use and expanding indications – A systematic review. *Saudi Journal of Ophthalmology*. 2015;29(3): 212–221. doi: 10.1016/j.sjopt.2015.02.001
14. Zerby BL, Belin MW, Ciolino JB. Results from the multicenter Boston Type 1 Keratoprosthesis Study. *Ophthalmology*. 2016;113(10): 1779–1784. doi: 10.1016/j.ophtha.2006.05.015
15. Hammersmith KM. The Boston type I keratoprosthesis: improving outcomes and expanding indications. *Yearbook of Ophthalmology*. 2009. doi: 10.1016/s0084-392x(09)79165-8
16. Bradley JC, Graue EH, Schwab IR, Mannis MJ. Boston type 1 keratoprosthesis: the university of california davis experience. *Cornea*. 2009;28(3): 321–327. doi: 10.1097/ico.0b013e31818b8bfa
17. Tan A, Tan DT, Tan X, Mehta JS. Osteo-odonto Keratoprosthesis: Systematic Review of Surgical Outcomes and Complication Rates. *The Ocular Surface*. 2012;10(1): 15–25. doi: 10.1016/j.jtos.2012.01.003

18. Moussa S, Reitsamer H, Ruckhofer J, Grabner G. The Ocular Surface and How It Can Influence the Outcomes of Keratoprosthesis. *Current Ophthalmology Reports*. 2016;4(4): 220–225. doi: 10.1007/s40135-016-0116-x
19. Iyer G, Pillai VS, Srinivasan B, Falcinelli G, Padmanabhan P, Guruswami S, Falcinelli G. Modified osteo-odonto keratoprosthesis-the Indian experience-results of the first 50 cases. *Cornea*. 2010;29(7): 771–776. doi: 10.1097/ico.0b013e3181ca31fc
20. Avadhanam V, Smith H, Liu C. Keratoprostheses for corneal blindness: a review of contemporary devices. *Clinical Ophthalmology*. 2015. doi: 10.2147/oph.s27083
21. Hicks CR, Crawford GJ, Tan DT, Snibson GR, Sutton GL, Downie N, Gondhowiardjo TD, Lam DS, Werner L, Apple D, Constable IJ. AlphaCor cases: comparative outcomes. *Cornea*. 2003;22(7): 583–590. doi: 10.1097/00003226-200310000-00001
22. Litvin G, Klein I, Litvin Y, Klaiman G, Nyska A. CorNeat KPro: Ocular Implantation Study in Rabbits. *Cornea*. 2021;40(9): 1165–1174. doi: 10.1097/ico.0000000000002798
23. Bahar I, Reitblat O, Livny E, Litvin G. The first-in-human implantation of the Corneat keratoprosthesis. *Eye*. 2023;37(7): 1331–1335. doi: 10.1038/s41433-022-02105-3
24. Zarei-Ghanavati M, Avadhanam V, Vasquez Perez A, Liu C. The osteo-odonto-keratoprosthesis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2017;28(4): 397–402. doi: 10.1097/ICU.0000000000000388

Информация об авторах

Тухватшина Ильнара Альфировна – ординатор-офтальмолог кафедры Высшей школы регенеративной, глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, ilnara-22-98@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5385-7757>

Зиязетдинова Радмила Юлаевна – ординатор-офтальмолог кафедры Высшей школы регенеративной, глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, ziyaradan@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-7220-952X>

Исмагилова Лина Наилевна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Linaism@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2355-080X>

Оренбуркина Ольга Ивановна – доктор медицинских наук, директор Всероссийского центра глазной и пластической хирургии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>,

Биккузин Тимур Ильдусович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, врач-офтальмолог ВЦГПХ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, <https://orcid.org/0000-0002-3952-7008>

Information about the authors

Ilnara A. Tukhvatshina – resident ophthalmologist of the 1st year of the Department of the Higher School of Regenerative, Ocular and Plastic Surgery of the BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, ilnara-22-98@mail.ru, <https://orcid.org/0009-0009-5385-7757>

Radmila Yu. Ziyazetdinova – resident ophthalmologist of the 1st year of the Department of the Higher School of Regenerative, Ocular and Plastic Surgery of the BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, ziyaradan@gmail.com, <https://orcid.org/0009-0001-7220-952X>

Lina N. Ismagilova – 6 year student of the Faculty of Medicine of the BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, Linaism@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0009-2355-080X>

Olga I. Orenburkina – Doctor of Science, Director of Russian Center for Eye and Plastic Surgery, Ufa, linza7@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6815-8208>

Timur I. Bikkuzin – associate Professor of the Department of Ophthalmology with the course of IDPO of the BSMU of the Ministry of Health of Russia, ophthalmologist of the All-Russian Eye and Plastic Surgery Center of the Bashkir State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Ufa, <https://orcid.org/0000-0002-3952-7008>

Вклад авторов

Тухватшина И.А. – сбор и обработка материала.

Зиязетдинова Р.Ю. – написание текста, сбор материала.

Исмагилова Л.Н. – сбор материала.

Оренбуркина О.И. – консультирование, редактирование.

Биккузин Т.И. – концепция статьи, редактирование.

Authors' contributions

Tukhvatshina I.A. – data collection and processing.

Ziyazetdinova R.Yu. – writing, data collection.

Ismagilova L.N. – data collection.

Orenburkina O.I. – consulting, editing.

Bikkuzin T.I. – conceptualization and design, editing.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of interest: none declared.

Поступила: 19.06.2023
Переработана: 30.07.2023
Принята к печати: 03.08.2023

Originally received: 19.06.2023
Final revision: 30.07.2023
Accepted: 03.08.2023



СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ CASE REPORT

Случай из практики
УДК 617.713-007.23
DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-50-56>

Хирургическое лечение первичных дистрофий роговицы

Э.Л. Усубов, И.Д. Валишин, К.Х. Титоян, Г.З. Исрафилова

Уфимский НИИ глазных болезней ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа

РЕФЕРАТ

Лечение первичных дистрофий роговицы должно быть направлено на устранение основных жалоб пациента и основываться на правильной диагностике типа дистрофии, оценке объема поражений стромальной ткани, а также рисков рецидива болезни. Среди современных способов хирургического лечения дистрофий роговицы наиболее широко применяются фототерапевтическая кератэктомия, послойная и сквозная кератопластики.

Основной целью хирургического лечения является обеспечение прозрачности оптических сред, повышение зрительных функций и улучшение качества жизни пациентов, а объем и вид вмешательства должны быть минимизированы и носить щадящий характер. Выбор способа и объема хирургического вмешательства определяется в зависимости от выраженности помутнения роговицы и типа дистрофии.

В статье представлена оценка эффективности различных хирургических подходов на двух клинических примерах к лечению у пациентов с некоторыми формами передних дистрофий роговицы, в частности, гранулярной стромальной дистрофией I и II типа.

Ключевые слова: первичные дистрофии роговицы, гранулярная дистрофия, хирургическое лечение, фототерапевтическая кератэктомия, передняя послойная кератопластика

Для цитирования: Усубов Э.Л., Валишин И.Д., Титоян К.Х., Исрафилова Г.З. Хирургическое лечение первичных дистрофий роговицы. Клинические случаи. Точка зрения. Восток – Запад. 2023;3: 50–56.
DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-50-56>

Автор, ответственный за переписку: Усубов Эмин Логманович, emines.us@inbox.ru

Case report

Surgical treatment of of primary corneal dystrophies

E.L. Usubov, I.D. Valishin, K.Kh. Titoyan, G.Z. Israfilova

Ufa Eye Research Institute, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Primary corneal dystrophies management should be aimed at eliminating the main complaints of the patient and be based on the correct diagnosis of the type of dystrophy, assessment of the volume of stromal tissue lesions, as well as the risk of disease recurrence.

Among modern methods of surgical treatment of corneal dystrophies, phototherapeutic keratectomy, lamellar and penetrating keratoplasty are most widely used. The main goal of surgical treatment is to maintain the transparency of optical media, increase visual functions and improve the quality of life of patients, and the volume and type of surgery should be minimized and be sparing. The choice of surgical approach and volume of surgical intervention is determined depending on the severity of corneal opacity and the type of dystrophy.

The article presents an assessment of the effectiveness of various surgical approaches to treatment on two clinical cases in patients with some forms of anterior corneal dystrophies, in particular, granular stromal dystrophy types I and II.

Key words: primary corneal dystrophies, granular dystrophy, surgical treatment, phototherapeutic keratectomy, anterior lamellar keratoplasty

For quoting: Usubov E.L., Valishin I.D., Titoyan K.Kh., Israfilova G.Z. Surgical treatment of of primary corneal dystrophies. Clinical cases. Point of view. East – West. 2023;3: 50–56. DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2023-3-50-56>

Corresponding author: Emin L. Usubov, emines.us@inbox.ru

АКТУАЛЬНОСТЬ

Среди дистрофий роговицы выделяют первичные (врожденные или генетически детерминированные) и вторичные (приобретенные). Первичные дистрофии роговицы – группа наследственных не-

воспалительных заболеваний. Для первичных дистрофий роговицы, причиной которых являются как местные, так и общие расстройства обмена веществ (гиалина, амилоида, липидов, холестерина и т.п.), характерно развитие заболевания в раннем возрасте, двусторонний и симметричный характер с медленно прогрессирующим течением. Кроме того, их отличает наличие точеч-

ных, узелковых, полосчатых и/или пятнистых помутнений, главным образом в поверхностных слоях собственной ткани роговицы и с преимущественным расположением в центре, которые симметричны по отношению к парному глазу.

Примерно 0,09% населения планеты страдают дистрофическими поражениями роговицы. В клинической практике офтальмологу довольно редко приходится встречаться с дистрофиями роговицы, нередко он испытывает трудности с постановкой правильного диагноза и выбором эффективного лечения. В рутинной практике терапия дистрофий роговицы ограничивается коррекцией функциональных симптомов, таких как рецидивирующие эрозии, светобоязнь, ощущение инородного тела, сухость глаз и т.п., с применением слезозаместительной терапии и средств, способствующих заживлению роговицы [1–4].

В качестве терапии второй линии при поверхностных поражениях роговой оболочки глаза хорошо зарекомендовала себя фототерапевтическая кератэктомия (ФТК). При необходимости могут быть использованы более инвазивные вмешательства – послойная или сквозная кератопластика. Большая доля дистрофий роговицы приходится на лиц трудоспособного возраста, и своевременная диагностика и лечение важны для комфортной жизни с максимально возможными зрительными функциями [5–8].

Классификация дистрофий роговицы основывается на вовлечении в процесс того или иного ее слоя (в качестве примера приведем наиболее известные из них):

- эпителиальные дистрофии – например, дистрофия Месманна – наследственная по аутосомно-доминантному типу, проявляется в первые годы жизни явлениями раздражения глаз и формированием точечных мелких кист в эпителии;
- дистрофия мембраны Боумена – наследуется по аутосомно-доминантному типу, проявляется в первую декаду жизни ребенка рецидивирующими эрозиями, светобоязнью и снижением зрения вследствие помутнения Боуеновой мембраны;
- стромальные дистрофии – например, решетчатая Диммера – наследуется по аутосомно-доминантному типу, проявляется в конце первой декады жизни рецидивирующими эрозиями, которые, как правило, предшествуют типичным изменениям стромы – стромальным точечным помутнениям, сливающимися в тонкие, похожие на паутину линии;
- зернистая или узелковая дистрофия Гренува – проявляется в подростковом возрасте, в 10–15 лет, синдромом рецидивирующей эрозии и значительным снижением остроты зрения вследствие появления сначала в поверхностных слоях стромы роговицы мелких депозитов с четкими границами, напоминающих крошки хлеба, с увеличением их числа и распространением в глубину к 40 годам;
- эндотелиальные дистрофии – наиболее известная дистрофия Фукса, а также другие редкие формы с локальными или обширными очагами «облысения» эндотелия с внешним видом роговицы от серо-голубой до тотально помутневшей, проявляется вскоре после рождения [9–14].

Согласно международной классификации (IC3D) дистрофий роговицы (2015) выделяют:

- эпителиальные и субэпителиальные дистрофии (дистрофии базальной мембраны эпителия, студенистая каплевидная дистрофия и дистрофия роговицы Месманна – K1, эпителиальная дистрофия роговицы Лиша – K2, дистрофия эпителиальной рецидивирующей эрозии – K3 и, наконец, субэпителиальная мукоидная дистрофия – K4);
- эпителиально-стромальные дистрофии, связанные с нарушением TGF-β1 (дистрофия Рейса – Бюклера, дистрофия роговицы Тия – Бенке, решетчатая дистрофия роговицы, тип I, гранулярная дистрофия роговицы, тип I, гранулярная дистрофия роговицы, тип II – K1);
- стромальные дистрофии (пятнистая дистрофия роговицы, дистрофия роговицы Шнайдера, врожденная стромальная дистрофия роговицы, крапчатая дистрофия роговицы – K1, задняя аморфная дистрофия роговицы – K3, центральная облаковидная дистрофия Франко, пре-десцеметова дистрофия роговицы – K4);
- эндотелиальные дистрофии (эндотелиальная дистрофия роговицы Фукса – K1, K2, K3, задняя полиморфная дистрофия роговицы – K1 или K2, врожденная эндотелиальная дистрофия – K1, X-связанная эндотелиальная дистрофия роговицы – K2) [15–20].

Дистрофии, связанные с геном TGF-β1. Наиболее хорошо известны классическая гранулярная дистрофия I типа и один из ее вариантов с поражением поверхностных слоев роговицы. Они обнаруживаются у половины членов семей с этой патологией. Из-за отсутствия полного учета статистики данных пациентов распространенность этих редких состояний четко не установлена, приближаясь к 137 на 1 млн человек. Гомозиготные фенотипы более выражены, чем гетерозиготные. Среди наиболее распространенных дистрофий различают: дистрофию Рейса – Бюклера или Тия – Бенке, а также их варианты, где основным признаком – вовлечение в первую очередь слоя Боумена и передней стромы; гранулярную дистрофию Авеллино I типа, II типа, решетчатую дистрофию I типа Бибера – Хааба – Диммера или позднюю решетчатую дистрофию III типа и решетчатую дистрофию IV типа – все они сопровождаются вовлечением в процесс преимущественно стромы [5, 7, 21–26].

ЦЕЛЬ

Оценка эффективности различных хирургических подходов к лечению передних дистрофий роговицы на отдельных клинических примерах.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Клинический пример № 1

Пациентка 43 лет обратилась в Уфимский НИИ глазных болезней с жалобами на снижение зрения обоих глаз. Из анамнеза заболевания выяснилось, что зрение ухудшалось постепенно с юных лет. Диагноз дистрофии роговицы впервые был выставлен в 18 лет. У род-



Рис. 1. Глаз пациентки с гранулярной дистрофией II типа при биомикроскопии до операции. В центральной зоне помутнение в поверхностных слоях роговицы

Fig. 1. The eye with type II granular dystrophy on biomicroscopy preop. In the central zone, opacification in the superficial layers of the cornea

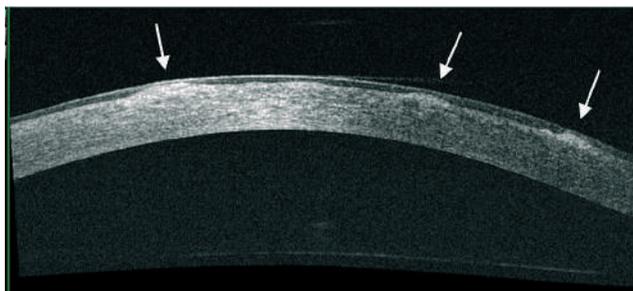


Рис. 2. Оптическая когерентная томограмма роговицы той же пациентки до операции – на радиальном срезе хорошо видны субэпителиальные узелковые включения (обозначены стрелками)

Fig. 2. Optical coherence tomography of the cornea of the same patient before surgery – subepithelial nodular inclusions on the radial section are noted (indicated by arrows)

ственников по линии отца также отмечалось ухудшение зрения уже в молодом возрасте. Длительное время зрение у пациентки оставалось вполне удовлетворительным для комфортной жизни. Однако в последние несколько лет она отмечает уже значительное снижение зрения, что негативно стало сказываться на ее повседневной жизни.

При осмотре пациентки – оба глаза спокойные, при биомикроскопии визуализировались поверхностные помутнения роговицы в виде узелков на уровне базального слоя ее эпителия и передней стромы, преимущественно в центральной зоне. Часть помутнений имела сливной характер, в промежутках между ними опре-

делялись оптически прозрачные зоны. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная, радужка имеет четкий рельеф, хрусталик прозрачный, осмотр стекловидного тела и глазного дна (офтальмоскопировалось за флером) затруднено из-за помутнения в оптической зоне роговицы (рис. 1).

Объективно: острота зрения обоих глаз – 0,1, не корригирует (н/к), внутриглазное давление – 17,0/19,0 мм рт.ст.

На основании жалоб, анамнеза и клинической картины – невоспалительное и долгое время протекающее бессимптомно, прогрессирующее и двухстороннее поражение роговицы, характеризующееся явлениями синдрома «сухого глаза» легкой степени и наличием узловатых субэпителиальных голубовато-серых ее помутнений, различающихся по количеству, форме (округлой, конической или призматической) и размеру (около 1,0–1,5 мм) – был выставлен диагноз: OU – Гранулярная дистрофия II типа. Вторичный синдром «сухого глаза» легкой степени.

Пациентке было выполнено хирургическое вмешательство: эксимерлазерная фототерапевтическая кератэктомия (ЭФТК) на правом глазу. Протокол операции: обработка операционного поля бетацидом 10% двукратно, анестезия эпibuльбарная раствором инокаина 0,4% 3-кратно. На веки наложен блефаростат. После предварительной дезэпителизации с помощью эксимерного лазера (Technolase, Vauch&Lomb, США, с длиной волны 1062 нм, режим абляции Planoscan) удален слой роговичной ткани толщиной 82 мкм в пределах оптической зоны 6,5 мм. После операции – обработка раствором антибиотика (левофлоксацин 0,5%) и антисептика (бензилдиметил-миристоиламино-пропиламмоний), наложена мягкая контактная линза с бандажной целью.

Послеоперационный период – без особенностей. Динамика остроты зрения после проведенного лечения проводилась через 3 дня после полной эпителизации и снятия контактной линзы и через 1 месяц после операции.

Объективно на следующий день после операции сохранялась незначительная инъекция конъюнктивы, роговица была прозрачная, визуализировался участок дезэпителизации 6,5×6,5 мм с наличием бандажной линзы на роговице. Передняя камера средней глубины с прозрачной влагой, радужка сохраняла четкий рисунок, зрачок – круглый, реакция на свет сохранена, хрусталик прозрачный, стекловидное тело и глазное дно без особенностей. Через 3 дня после полной эпителизации (хотя эпителий сохранял незначительную отечность) острота зрения оперированного глаза составила 0,3, н/к, ВГД – 15,0 мм рт.ст. (рис. 3, а).

После повторного осмотра через 1 месяц полностью отсутствовали признаки воспаления глаза, роговица была практически прозрачной, определялись единичные включения в передней строме на средней периферии, не влияющие на остроту зрения. Между тем она повысилась до 0,7, н/к, а внутриглазное давление составило 17,0 мм рт.ст. (рис. 3, б).

По данным оптической когерентной томографии (ОКТ) роговицы на уровне эпителия, базального слоя и передней стромы в оптической зоне роговицы отсут-

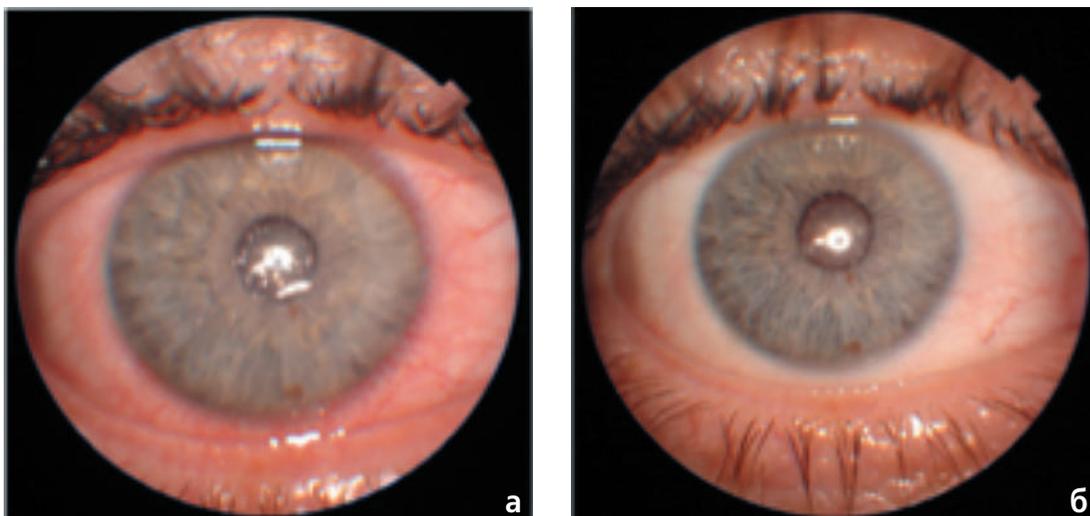


Рис. 3. Биомикроскопическая картина глаза после операции ФТК: а – на 3-й день; б – через 1 месяц
Fig. 3. Biomicroscopic picture of the eye after PTK: a – on the 3rd day; b – after 1 month

ствовали фокусы депозитов, структура роговицы была однородна по всей глубине, однако имелись единичные депозиты на границе передней и средней стромы вне оптической зоны (рис. 4).

В отдаленные сроки, а именно через 12 месяцев после операции, роговица сохраняла свою прозрачность, острота зрения составляла 0,7, н/к. Эффект от ЭФТК был стабилен за счет абляции пораженной роговичной ткани в передних слоях на глубине до 60–70 мкм.

Клинический пример № 2

Пациентка 18 лет с жалобами на незначительное снижение зрения обоих была направлена в Уфимский НИИ глазных болезней в апреле 2022 г. Со слов пациентки, к офтальмологу впервые обратилась в 2017 г., и ей был выставлен диагноз: ОУ – дистрофия роговицы. Получала консервативное лечение в виде увлажняющих капель без видимой положительной динамики для зрения. При первичном осмотре в оптической зоне роговицы обнаружались дистрофические очаги в передних и средних слоях стромы в виде отдельных сливных узелков. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная, радужка рельефная, хрусталик прозрачный, осмотр стекловидного тела и глазного дна затруднен из-за выраженного помутнения в оптической зоне роговицы (рис. 5). Острота зрения правого глаза – 0,09 н/к, левого – 0,1 н/к. Внутриглазное давление обоих глаз – 13/15 мм рт.ст.

На основании характерной клинической картины и жалоб на снижение зрения, болевой синдром, наличие небольших отдельных бело-сероватых гранул в виде хлебных крошек, располагающихся в передних и средних слоях стромы роговицы, был выставлен диагноз: ОУ – гранулярная дистрофия роговицы I типа. Согласно записи в амбулаторной карте, пятна на роговице за последний год стали больше и начали сливаться, захватывая оптическую зону, при этом периферия оставалась

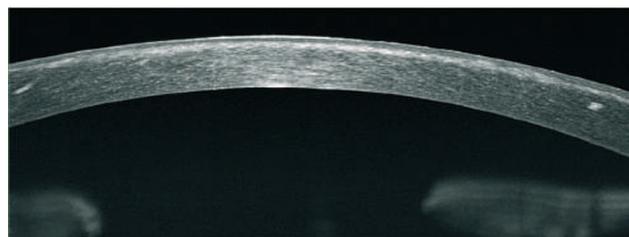


Рис. 4. Оптическая когерентная томограмма роговицы (радиальный срез) через 1 месяц после операции ФТК

Fig. 4. Optical coherence tomogram of the cornea (radial section) 1 month after PTK surgical intervention

чистой. Учитывая глубину поражения роговицы, пациентке было предложено радикальное оперативное вмешательство на правом глазу – передняя послойная кератопластика (ППК) с фемтосекундным лазерным сопровождением.

Ход операции. Обработка операционного поля стандартная раствором бетадина 10% двукратно. Анестезия субтеноновая – раствор лидокаина 2% – 2,0 мл; эпибульбарно – раствор инокаина 0,4% трехкратно.

Подготовка донорского материала. Корнеосклеральный лоскут помещен на искусственную переднюю камеру (ИПК) эндотелием книзу, фиксирован аппланационным кольцом диаметром 12 мм. Установлен ограничитель. Путем ирригации достигнуто оптимальное давление в ИПК. Рабочая головка лазера установлена на роговицу, достигнута аппланация донорской роговой оболочки. При помощи фемтосекундного лазера (Femto LDV Z8, Швейцария) выкроен стромальный диск роговицы толщиной 450 мкм и диаметром 7,8 мм.



Рис. 5. Биомикроскопическая картина глаза с гранулярной дистрофией I типа до операции – визуализируется наличие депозитов в виде отдельных и сливных гранул в оптической зоне передних и средних слоев роговицы

Fig. 5. Eye biomicroscopy with type I granular dystrophy before surgery – the presence of deposits in the form of separate and confluent granules in the optical zone of the anterior and middle layers of the cornea is visualized

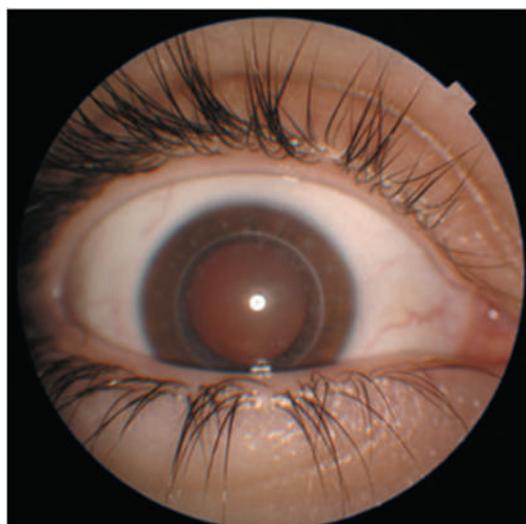


Рис. 6. Биомикроскопическая картина глаза через 1 год после операции фемтолазер-ассистированная ППК и снятия швов

Fig. 6. The eye 1 year after Femto-assisted ALK surgery and suture removal

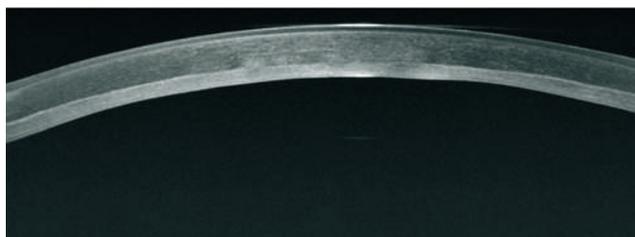


Рис. 7. Радиальный срез оптической когерентной томограммы роговицы через год после операции фемто-ППК – отсутствие включений в интерфейсе роговицы

Fig. 7. OCT radial section of the cornea 1 year after the Femto ALK – no inclusions in the corneal interface

Подготовка глаза к трансплантации роговицы. На веки наложен блефаростат. При помощи шпателя отмечен анатомический центр роговицы. При помощи фемтосекундного лазера (Femto LDV Z8, Швейцария) выкроен стромальный диск роговицы толщиной 400 мкм и диаметром 7,6 мм с целью удаления всей пораженной стромы. Стромальный диск реципиента осторожно удален. Произведена укладка донорского трансплантата на роговичное ложе. Предварительно трансплантат фиксирован 4 узловыми швами 10-0. Донорская ткань фиксирована обвивным непрерывным швом нейлон 10-0 на 3/4 толщины роговицы. После операции субконъюнктив-

ально введен гентамицин 20 мг, закапан моксифлоксацин 0,5% и наложена асептическая повязка. Послеоперационный период проходил без особенностей. Противомикробное и противовоспалительное лечение выполняли по стандартной методике, локальная стероидная терапия была назначена только после полной эпителизации роговицы.

Объективно на 1-й день после операции: глаз раздражен незначительно, инъекция конъюнктивы небольшая, на трансплантате незначительный отек по периферии, шов состоятельный, края раны адаптированы, в оптической зоне эпителий отсутствует. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная, радужка рельефная, зрачок – круглый, хрусталик прозрачный, стекловидное тело – прозрачное, глазное дно – розовый рефлекс. Острота зрения правого глаза – 0,2, левого – 0,1, н/к. Внутриглазное давление обоих глаз – 14/15 мм рт.ст.

Через месяц при повторном осмотре: объективно конъюнктив бледно-розовая, трансплантат прозрачный, интерфейс роговицы чистый. Передняя камера средней глубины, влага прозрачная, радужка рельефная, зрачок – круглый, хрусталик и стекловидное тело – прозрачные, глазное дно – розовый рефлекс.

Острота зрения правого глаза – 0,3 с корр. sph. – 1,75 cyl. – 1,5 ax 0 = 0,4, а левого глаза – 0,1, н/к. Внутриглазное давление обоих глаз – 14 мм рт.ст. После снятия шва с роговицы через год после операции глаз спокоен, роговица прозрачная, интерфейс роговицы чистый без посторонних включений и новых депозитов, свидетельствующих о рецидиве (рис. 6).

По данным ОКТ роговицы, эпителиальный слой цельный, адгезия полная, трансплантат прозрачный, прилежит; определяется демаркационная линия между донорской роговицей и ложем роговицы реципиента (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Этиология и патогенез дистрофий роговицы недостаточно изучены, однако многочисленные исследования установили участие в роли вероятных триггеров раннего начала и тяжелого течения заболевания как генетических факторов, носящих первостепенный характер, так и факторов окружающей среды. Клиническая симптоматика обычно зависит от локализации депозитов в различных слоях роговой оболочки и особенностей поражения оптической зоны.

Гранулярная стромальная дистрофия имеет в основном аутосомно-доминантный тип наследования с мутацией в гене TGF- β 1 на хромосоме 5q31. Заболевание манифестирует в первой или во второй декаде жизни. Пациенты жалуются на снижение зрения, болевой синдром. Особенностью течения данного заболевания является нарушение адгезии эпителиального слоя и, как следствие, формирование микроэрозий.

При лечении заболевания в легких случаях применяют препараты искусственной слезы, витаминные капли, мази и антибиотики для профилактики вторичной инфекции. В более тяжелых случаях целесообразно использование мягких контактных линз, поверхностной кератэктомии, ЭФТК, послойной и сквозной кератопластики. ЭФТК показывает себя достаточно успешной в большинстве случаев в плане улучшения остроты зрения и снижения болевого синдрома. В развитых стадиях заболевания при вовлечении в процесс большего объема ткани роговицы (средних и глубоких слоев ее стромы) предпочтительно радикальное вмешательство – пересадка роговицы. Однако следует учитывать, что любое хирургическое вмешательство обеспечивает прозрачность оптических сред, но не влияет на патогенетические механизмы заболевания. Это обстоятельство лежит в основе его рецидива, который может возникнуть как после ФТК, так и после кератопластики. В случае возникновения рецидива после хирургического вмешательства, ФТК может применяться также повторно, в том числе и на трансплантате.

Первыми симптомами рецидива могут быть следующие признаки: ощущение инородного тела, боль, светобоязнь, блефароспазм как причина нестабильности слезной пленки на поверхности и нарушение функции базального слоя эпителия. При дальнейшем прогрессировании заболевания и накоплении депозитов отмечается значительное снижение зрения, особенно при плохой освещенности. Диагностика основывается, прежде всего, на биомикроскопическом исследовании с использованием щелевой лампы. К дополнительным исследованиям можно отнести пахиметрию, ОКТ переднего сегмента и конфокальную микроскопию. Размер и расположение узелков, а также тяжесть симптомов определяют тактику лечения. В большинстве случаев заболевание можно лечить консервативно, но в более развитых стадиях, как в представленных случаях, может потребоваться хирургическое вмешательство. При наличии синдрома «сухого глаза» или блефарита рекомендуется поддерживающая терапия с использованием лубрикантов, теплых компрессов и гигиены век.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лечение первичных дистрофий роговицы должно быть направлено на устранение основных жалоб пациента и основываться на правильной диагностике типа дистрофии, оценке объема пораженной стромальной ткани, а также рисков развития рецидива заболевания. Основной целью хирургического лечения является обеспечение прозрачности оптических сред, в частности роговицы, а объем и вид вмешательства должны быть минимизированы и носить щадящий характер.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Klintworth GK. Corneal dystrophies. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;23:4–7. doi: 10.1186/1750-1172-4-7
2. Musch DC, Niziol LM, Stein JD, Kamyar RM, Sugar A. Prevalence of corneal dystrophies in the United States: estimates from claims data. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9): 6959–6963. doi: 10.1167/iovs.11-7771
3. Chen S, Sun M, Meng X, Iozzo RV, Kao WW, Birk DE. Pathophysiological mechanisms of autosomal dominant congenital stromal corneal dystrophy: C-terminal-truncated decorin results in abnormal matrix assembly and altered expression of small leucine-rich proteoglycans. *Am J Pathol.* 2011;179(5): 2409–2419. doi: 10.1016/j.ajpath.2011.07.026
4. Pradhan MA, Henderson RA, Patel D, McGhee CN, Vincent AL. Heavy chain amyloidosis in TGF β -negative and Gelsolin-negative atypical lattice corneal dystrophy. *Cornea.* 2011;30(10): 1163–1166. doi: 10.1097/ICO.0b013e31821142b5.09-2419 Малугин Б.Э., Антонова О.П. Клинико-генетические аспекты наследственных дистрофий роговицы. *Офтальмохирургия.* 2015;4: 97–100. [Malyugin BE, Antonova OP. Clinical and genetic aspects of hereditary corneal dystrophies. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery.* 2015;4: 97–100. (In Russ.)]. doi: 10.25276/0235-4160-2015-4-97-100
5. Рожко Ю.И., Шемелева О.А., Рожко А.В. Дистрофии роговицы. Гомель, 2020. [Rozhko YuI, Schemeleva OA, Rozhko AV. *Corneal dystrophy.* Gomel; 2020. (In Russ.)]
6. Труфанов С.В., Текеева Л.Ю., Саловарова Е.П., Баг Р.З., Суханова Е.В. Дистрофии роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5): 118–125. [Trufanov SV, Tekeeva LYu, Salovarova EP, Bagh RZ, Sukhanova EV. *Corneal dystrophies.* *Vestnik Oftalmologii.* 2018;134(5): 118–125. (In Russ.)] doi: 10.17116/oftalma2018134051118
7. Marcon AS, Cohen EJ, Rapuano CJ, Laibson PR. Recurrence of corneal stromal dystrophies after penetrating keratoplasty. *Cornea.* 2003;22(1): 19–21. doi: 10.1097/00003226-200301000-00005
8. Рапуано К.Дж., Хенг В. Роговица. Атлас по офтальмологии / Под ред. А.А. Каспарова. М.: Гэотар-Медиа; 2010. [Rapuano KJ, Heng W. *Cornea. Atlas of Ophthalmology* / Ed. A.A. Kasparov. M.: Geotar-Media; 2010. (In Russ.)]
9. Хлебникова О.В., Дадали Е.Л. Наследственная патология органа зрения: Атлас-справочник / Под ред. акад. РАМН Е.К. Гинтера. М.: Авторская академия; 2013. [Khlebnikova OV, Dadali EL. *Hereditary pathology of the organ of vision: Atlas-reference book* / Ed. acad. RAMS E.K. Ginter. M.: Author's Academy; 2013. (In Russ.)]
10. Ehlers N, Hjortdal J, Nielsen K, Thiel HJ, Ørntoft T. Phenotypic variability in Meesmann's dystrophy: clinical review of the literature and presentation of a family genetically identical to the original family. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(1): 40–44. doi: 10.1111/j.1600-0420.2007.00931.x
11. Szaflik JP, Oldak M, Maksym RB, et al. Genetics of Meesmann corneal dystrophy: a novel mutation in the keratin 3 gene in an asymptomatic family suggests genotype-phenotype correlation. *Mol Vis.* 2008;14: 1713–1718.

12. Aldave AJ, Rayner SA, King JA, Affeldt JA, Yellore VS. A unique corneal dystrophy of Bowman's layer and stroma associated with the Gly623Asp mutation in the transforming growth factor beta-induced (TGFB1) gene. *Ophthalmology*. 2005;112(6): 1017–1022. doi: 10.1016/j.ophtha.2004.12.044
13. Aldave AJ, Han J, Frausto RF. Genetics of the corneal endothelial dystrophies: an evidence-based review. *Clin Genet*. 2013;84(2): 109–119. doi: 10.1111/cge.12191
14. Vincent AL. Corneal dystrophies and genetics in the International Committee for Classification of Corneal Dystrophies era: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2014;42(1): 4–12. doi: 10.1111/ceo.12149
15. Weiss JS, Møller HU, Aldave AJ, Seitz B, Bredrup C, Kivelä T, Munier FL, Rapuano CJ, Nischal KK, Kim EK, Sutphin J, Busin M, Labbé A, Kenyon KR, Kinoshita S, Lisch W. IC3D classification of corneal dystrophies-edition 2. *Cornea*. 2015;34(2): 117–159. doi: 10.1097/ICO.0000000000000307
16. Lisch W, Seitz B. Lattice corneal dystrophy type 1: an epithelial or stromal entity? *Cornea*. 2014;33(10): 1109–1112. doi: 10.1097/ICO.0000000000000202
17. Butros S, Lang GK, Alvarez de Toledo J, Teimann U, Rohrbach JM, Lisch W. Die verschiedenen Trübungsmuster der Lisch-Hornhautdystrophie [The different opacity patterns of Lisch corneal dystrophy]. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2006;223(10): 837–840. doi: 10.1055/s-2006-927120
18. Li D, Qi Y, Wang L, Lin H, Zhou N, Zhao L. An atypical phenotype of Reis-Bücklers corneal dystrophy caused by the G623D mutation in TGFB1. *Mol Vis*. 2008;14: 1298–1302.
19. Weiss JS. Visual morbidity in thirty-four families with Schnyder crystalline corneal dystrophy (an American Ophthalmological Society thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2007;105: 616–648.
20. Poulaki V, Colby K. Genetics of anterior and stromal corneal dystrophies. *Semin Ophthalmol*. 2008;23(1): 9–17. doi: 10.1080/08820530701745173
21. Auw-Hädrich C, Witschel H. Hornhautdystrophien im Licht moderner molekulargenetischer Forschung [Corneal dystrophies in the light of modern molecular genetic research]. *Ophthalmologe*. 2002;99(6): 418–426. doi: 10.1007/s00347-002-0645-6
22. Mellgren AE, Bruland O, Vedeler A, Saraste J, Schönheit J, Bredrup C, Knappskog PM, Rødahl E. Development of congenital stromal corneal dystrophy is dependent on export and extracellular deposition of truncated decorin. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(5): 2909–2915. doi: 10.1167/iovs.14-16014
23. Siddiqui S, Zenteno JC, Rice A, et al. Congenital hereditary endothelial dystrophy caused by SLC4A11 mutations progresses to Harboyan syndrome. *Cornea*. 2014;33(3): 247–251. doi: 10.1097/ICO.0000000000000041
24. Boutboul S, Black GC, Moore JE, Sinton J, Menasche M, Munier FL, Laroche L, Abitbol M, Schorderet DF. A subset of patients with epithelial basement membrane corneal dystrophy have mutations in TGFB1/BIGH3. *Hum Mutat*. 2006;27(6): 553–557. doi: 10.1002/humu.20331
25. Kim TI, Hong JP, Ha BJ, Stulting RD, Kim EK. Determination of treatment strategies for granular corneal dystrophy type 2 using Fourier-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(3): 341–345. doi: 10.1136/bjo.2009.164525

Информация об авторах

Эмин Логманович Усубов – кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии роговицы и хрусталика Уфимского НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

Валишин Искандер Дамирович – научный сотрудник отделения офтальмологической и медицинской эпидемиологии Уфимского НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, iskander0796@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0016-6353>

Титоян Карине Хачатуровна – кандидат медицинских наук, врач-офтальмолог высшей категории Уфимского НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, oko-ufa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3529-3491>

Гульнара Зуфаровна Исрафилова – заведующая 2-м микрохирургическим отделением Уфимского НИИ ГБ ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, israfilova_gulnara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6180-115X>

Information about the authors

Emin L. Usubov – PhD, Head Department of Corneal and Cataract Surgery, Ufa Eye Research Institute FGBO HE of BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, emines.us@inbox.ru, <https://orcid.org/0000-0002-1008-1516>

Iskander D. Valishin – Researcher, Department of Ophthalmic and Medical Epidemiology, Ufa Eye Research Institute FGBO HE of BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, iskander0796@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0016-6353>

Karine K. Titoyan – PhD, ophthalmologist of the highest category, Ufa Eye Research Institute FGBO HE of BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, oko-ufa@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3529-3491>

Gulnara Zufarovna Israfilova – Head of the 2nd Microsurgical Department of the Ufa Eye Research Institute FGBO HE of BSMU of the Ministry of Health of Russia, Ufa, israfilova_gulnara@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-6180-115X>

Вклад авторов

Усубов Э.Л. – написание текста, концепция и дизайн исследования, консультирование.

Валишин И.Д. – сбор и обработка материала.

Титоян К.Х. – сбор и обработка материала.

Исрафилова Г.З. – редактирование.

Authors' contributions

Usubov E.L. – typing, research concept and design, consulting.

Valishin I.D. – collection and processing of the clinical material.

Titoyan K.Kh. – collection and processing of the clinical material.

Israfilova G.Z. – text editing.

Финансирование: авторы не получали финансирование при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Funding: the authors received no specific funding for this work.

Conflicts of interest: none declared.

Поступила: 21.08.2023

Переработана: 28.08.2023

Принята к печати: 01.09.2023

Originally received: 21.08.2023

Final revision: 28.08.2023

Accepted: 01.09.2023