

---

---

ISSN 2410-1257

---

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

---

**Научно-практический журнал**

---

**№ 1'2021**

---

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней  
Академии наук Республики Башкортостан»

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ. ВОСТОК – ЗАПАД

Научно-практический журнал  
№ 1, 2021 год

Учредитель: ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»

### ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА

Профессор М.М. Бикбов

### ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Докт. биол. наук 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

ГБУ «Уфимский научно-исследовательский институт глазных болезней Академии наук Республики Башкортостан»  
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](http://www.eyepress.ru)

© «ТОЧКА ЗРЕНИЯ. ВОСТОК – ЗАПАД», 2020

Свидетельство о регистрации средства массовой информации 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 1, 2021

Founder: State Budgetary Institution  
Ufa Eye Research Institute of Academy of Sciences  
of the Republic of Bashkortostan

### EDITOR-IN-CHIEF

M.M. Bikbov – Professor

### ASSOCIATE EDITOR

N.E. Shevchuk – PhD

### 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

State Budgetary Institution Ufa Eye Research Institute  
of Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan  
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](http://www.eyepress.ru)

© «POINT OF VIEW. EAST – WEST», 2020

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  
Email: [redakzia@mnfk.ru](mailto:redakzia@mnfk.ru)

### Отпечатано:

Типография «Роликс»  
Адрес: г. Москва, ул. Кржижановского 31, стр. 1  
Заказ 93005



# От редакции



Дорогие коллеги!

Весь минувший 2020 год прошел «под флагом» пандемии коронавирусной инфекции и ожидания ее окончания. За это время мы многое перенесли, ко многому привыкли, но и многому научились. Несмотря на трудности, мы продолжали выполнять свою основную работу – лечить пациентов с заболеваниями глаз. Но особенно хочется отметить, что продолжалась и научная деятельность: выполнялись исследования, выходили журналы с новыми статьями, проводились онлайн-конференции.

2021 год – юбилейный для Уфимского НИИ глазных болезней, мы отмечаем:

- 145 лет со дня рождения профессора В.П. Одинова, основателя и первого директора Уфимского НИИ глазных болезней;
- 135 лет со дня основания Уфимского отделения Попечительства императрицы Марии Александровны о слепых;
- 120 лет со дня открытия Уфимской глазной лечебницы;
- 95 лет со дня основания Уфимского научно-исследовательского института глазных болезней.

И хотя наша Международная конференция по офтальмологии «Восток-Запад» состоится 3-4 июня в формате виртуального общения, мы всегда рады встречам со старыми друзьями и знакомству с новыми.

Свидетельством этого является и выпуск нового номера журнала «Точка зрения. Восток-Запад», в котором опубликованы научные работы известных российских офтальмологов и молодых специалистов. Номер политематический, в нем представлены результаты экспериментальных и клинических исследований наших коллег при различных заболеваниях глаз – катаракты, глаукомы, патологии роговицы и сетчатки и т.д. 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.

С наилучшими пожеланиями и надеждой на плодотворное сотрудничество,

главный редактор  
М.М. Бикбов



---

## СОДЕРЖАНИЕ

---

### Клинические исследования

<i>М.М. Бикбов, Т.Р. Гильманшин, Р.М. Зайнуллин, Г.М. Казакбаева, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова</i> Офтальмопатология лиц старческого возраста. Популяционное исследование (предварительные результаты)	9
<i>А.Ф. Бровкина, Н.Д. Цыбикова</i> МикроРНК-146а – предиктор развития метастазов меланомы хориоидеи	13
<i>С.Э. Аветисов, З.В. Сурнин</i> Изменение нервных волокон роговицы при болезни Паркинсона	17
<i>М.М. Бикбов, В.К. Суркова, Г.М. Казакбаева</i> Конфокальная микроскопия при кератоконусе после одномоментной имплантации колец MyoRing и кросслинкинга роговицы	21
<i>Н.И. Курьшева, А.Д. Никитина</i> Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография-ангиография в определении прогрессирования глаукомы	26
<i>И.Ф. Нуриев, О.И. Оренбургкина</i> Имплантации торических интраокулярных линз с модифицированной маркировкой цилиндрического компонента	32
<i>И.М. Корниловский</i> Кросслинкинг роговицы излучением эксимерного лазера на аргон-фторе	35
<i>М.В. Пшеничников, О.В. Коленко</i> Анатомо-функциональные особенности глаз детей со второй степенью рубцовой ретинопатии недоношенных после лазерной коагуляции сетчатки	39
<i>С.Д. Стебнев, В.С. Стебнев, Н.И. Складчикова, Т.Ю. Ващенко</i> Особенности регенеративных процессов в микроструктурах фовеолярной области после хирургии первичных полных макулярных отверстий методом «височный перевернутый ВПМ-лоскут»	43
<i>С.Ю. Тоцкова, А.Э. Бабушкин, Е.М. Гарипова</i> Состояние эндотелиальных клеток роговицы в динамике хирургического лечения возрастной и диабетической катаракты	47
<i>Р.З. Шамратов, Л.Ш. Рамазанова, О.А. Напылова</i> Использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в хирургии идиопатического макулярного отверстия различного диаметра	51
<i>В.Д. Ярцев, Е.Л. Атькова</i> Слезотечение у пациентов после высокодозной терапии радиоактивным йодом	54
<b>Экспериментальные исследования</b>	
<i>М.М. Бикбов, М.Н. Астрелин</i> Экспериментальное обоснование кросслинкинга склеры	56
<i>О.А. Лисовская, О.В. Безнос, В.Е. Тихомирова, Т.А. Павленко, О.А. Кост, Н.Б. Чеснокова</i> Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в составе кальций-фосфатных наночастиц как перспективные препараты для снижения внутриглазного давления	62
<i>А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов</i> Морфологическая оценка изменений в роговице экспериментальных животных после ультрафиолетового кросслинкинга	66
<b>Исторические даты</b>	
<i>Ю.Ш. Галимова</i> 120 лет со дня открытия Уфимской глазной лечебницы	70
<i>В.К. Суркова</i> Исторический экскурс развития кератопластики в Уфимском НИИ глазных болезней	73

---

## СОДЕРЖАНИЕ

---

### Обзоры литературы

<i>К.Н. Ахтямов, М.Р. Каланов, Р.М. Зайнуллин, Т.А. Халимов</i> К вопросу о клинической классификации диабетической ретинопатии	77
<i>Н.В. Пасикова, И.В. Кузнецов</i> Синдром токсического поражения переднего отрезка глаза (TASS)	86
<i>Г.Х. Зайнутдинова, А.Э. Бабушкин</i> Офтальмологические аспекты рассеянного склероза	91
<i>М.П. Коган, Е.Э. Филимонова, Е.Л. Сорокин, С.В. Кривко</i> Варианты морфофункционального строения организма человека и возможности их использования при проведении офтальмологических исследований	97
<i>А.Э. Бабушкин, Н.Е. Шевчук</i> Хламидийные конъюнктивиты: клиника, диагностика, лечение	102
<b>Случаи из практики</b>	
<i>Т.Н. Киселева, Е.К. Елисеева, М.Н.Захарова</i> Случай задней ишемической нейропатии у пациентки с рассеянным склерозом	107
<i>Э.Л. Усубов, Ю.А. Русакова, Э.М. Рахимова</i> Кератит, индуцированный применением мягкой контактной линзы	111

---

# CONTENTS

---

## Clinical trials

- M.M. Bikbov, T.R. Gilmanshin, R.M. Zainullin, G.M. Kazakbaeva, E.M. Rakhimova, I.A. Rusakova*  
Ophthalmopathology of the old people. Population research. Preliminary results 9
- A.F. Brovkina, N.D. Tsybikova*  
MicroRNA-146a – the predictor of the development of metastases of choroidal melanoma 13
- S.E. Avetisov, Z.V. Surnina*  
Changes in corneal nerve fibers in parkinson's disease 17
- M.M. Bikbov, V.K. Surkova, G.M. Kazakbaeva*  
Confocal biomicroscopic changes of the corneal layers following MyoRing implantation with corneal collagen crosslinking in keratoconus 21
- N.I. Kuryshbeva, A.D. Nikitina*  
Optical coherence tomography and optical coherence tomography-angiography in determining the progression of glaucoma 26
- Nuriev I.F. Orenburkina O.I.*  
Implantation of toric intraocular lenses with modified marking of the cylindrical component 32
- I.M. Kornilovskiy*  
Corneal crosslinking by an argon-fluorine excimer laser 35
- M.V. Pshenichnov, O.V. Kolenko*  
Anatomical and functional features of eyes in children with the second stage of cicatricial retinopathy of prematurity after laser coagulation 39
- S.D. Stebnev, V.S. Stebnev, N.I. Skladchikova, T.Y. Vashchenko*  
Features of regenerative processes in microstructures of the foveolar region after surgery of primary complete macular openings by the method of «temporal inverted ILM flap» 43
- S.Yu. Totskova, A.E. Babushkin, E.M. Garipova*  
The state of corneal endothelial cells in the dynamics of surgical treatment of age-related and diabetic cataracts 47
- R.Z. Shamratov, L.Sh. Ramazanova, O.A. Napylova*  
Platelet-rich plasma in surgery of various diameters idiopathic macular holes 51
- V.D. Yartsev, E.L. Atkova*  
Epiphora in patients after high-dose radioiodine therapy 54

## Experimental studies

- M.M. Bikbov, M.N. Astrelin*  
Experimental substantiation of scleral crosslinking 56
- O.A. Lisovskaya, O.V. Beznos, V.E. Tikhomirova, T.A. Pavlenko, O.A. Kost, N.B. Chesnokova*  
Angiotensin-converting enzyme inhibitors included in calcium-phosphate nanoparticles as promising drugs for reducing intraocular pressure 62
- A.R. Kbalimov, E.L. Usubov*  
Morphological assessment of changes in the cornea of experimental animals after ultraviolet corneal cross-linking 66

## Historical dates

- Yu. Sh. Galimova*  
120th Anniversary of the opening of the Ufa Eye Hospital 70
- V. K. Surkova*  
Historical overview of the development of keratoplasty in the Ufa Eye Research Institute 73

---

## CONTENTS

---

### Literature reviews

*K.N. Akbtyamov, M.R. Kalanov, R.M. Zainullin, T.A. Kbalimov*  
As for clinical classification of diabetic retinopathy (review) 77

*N.V. Pasikova, I.V. Kuznetsov*  
Toxic anterior segment syndrome (TASS). Literature review 86

*G.H. Zaynutdinova, A.E. Babuskin*  
Ophthalmological aspects of multiple sclerosis 91

*M.P. Kogan, E.E. Filimonova, E.L. Sorokin, S.V. Krivko*  
Types of morphofunctional structure of human body and possibilities of their using in ophthalmic research 97

*A.E. Babuskin, N.E. Shevchuk*  
Chlamydial conjunctivitis: clinic, diagnosis, treatment (literature review) 102

### Case studies

*T.N. Kiseleva, E.K. Eliseeva, M.N. Zakbarova*  
The case of posterior ischemic optic neuropathy in patient with multiple sclerosis 107

*E.L. Usubov, I.A. Rusakova, E.M. Rakhimova*  
Keratitis induced by soft contact lens 111

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-9-12>  
УДК 617.741

## Офтальмопатология лиц старческого возраста. Популяционное исследование (предварительные результаты)

М.М. Бикбов, Т.Р. Гильманшин, Р.М. Зайнуллин, Г.М. Казакбаева, Э.М. Рахимова, Ю.А. Русакова  
ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

В настоящее время из года в год растет процент лиц старческого возраста, в развитых странах их доля колеблется от 10 до 15% от всей популяции. В связи с подобными тенденциями проблемам старческого возраста должно уделяться особое внимание.

**Цель.** Определить основные факторы риска и оценить заболеваемость офтальмопатологией среди лиц старческого возраста.

**Материал и методы.** Всего в Уфимском НИИ глазных болезней обследовано 1526 человек старше 85 лет. Офтальмологическое обследование включало проведение стандартных и дополнительных диагностических методов исследования: ультразвуковую биометрию, кератотопографию, компьютерную периметрию, офтальмоскопию с использованием фундус-камеры, оптическую когерентную томографию.

**Результаты.** Основной причиной потери зрения у лиц старческого возраста явилась катаракта (41,7%), на втором месте ВМД (32,6%), далее глаукома (10,1%), другие заболевания глаз (8,1%), патология диска зрительного нерва (ДЗН) (5,1%) и диабетическая ангиоретинопатия (2,4%). Наиболее значительная ассоциация развития заболеваний органа зрения связана с такими факторами, как возраст, пол, регион проживания, аксиальная длина глаза.

**Заключение.** Своевременное выявление офтальмопатологии среди лиц старческого возраста позволит сохранить зрительные функции пациентов, повысить уровень социальной реабилитации, обеспечить их активное и творческое долголетие.

**Ключевые слова:** старческий возраст, катаракта, возрастная макулярная дегенерация, глаукома. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:9–12.

### ABSTRACT

#### Ophthalmopathology of the old people. Population research. Preliminary results

M.M. Bikbov, T.R. Gilmanshin, R.M. Zainullin, G.M. Kazakbaeva, E.M. Rakhimova, I.A. Rusakova  
Ufa Eye Research Institute, Ufa

Currently, the percentage of old people is growing from year to year in developed countries their share ranges from 10 to 15% of the entire population. In connection with such trends the issue of old age should be given special attention.

**Purpose.** Identify the main risk factors and assess the incidence of ophthalmopathology among the elderly.

**Material and methods.** In Ufa Eye Research Institute was examined 1526 people over 85 years old. Ophthalmological examination included standard and additional diagnostic methods: ultrasound biometry, keratotopography, computed perimetry, ophthalmoscopy using a fundus camera, optical coherence tomography.

**Results.** The main cause of vision loss in the elderly was cataract – 41.7%, followed by AMD – 32.6%, then glaucoma – 10.1%, other eye diseases – 8.1%, optic disc pathology – 5.1% and diabetic angioretinopathy – 2.4%. The most significant association of the ophthalmopathology development is associated with such factors as age, gender, region of residence, axial length of the eye.

**Conclusions.** Timely detection of ophthalmic pathology among old people will allow to preserve the patients visual functions, increase the social rehabilitation level and ensure their active and creative longevity.

**Key words:** old age, cataracts, age-related macular degeneration, glaucoma. ■

Point of View. East – West. 2021;1:9–12.

В настоящее время из года в год растет процент лиц пожилого и старческого возраста, в развитых странах их доля варьирует от 10 до 15% от всей популяции [1]. По данным Всемирной организации

здравоохранения (ВОЗ), в экономически развитых странах отмечается тенденция к значительному увеличению доли лиц старших возрастов в общей структуре населения. По прогнозам исследователей, наиболее

интенсивный в процентах рост наблюдается среди лиц в возрасте от 80 лет. Такая направленность имеет место и в Российской Федерации, где, кроме этого, отмечается и падение рождаемости [2].

Таблица 1

Частота умеренного, значительного ухудшения зрения и слепоты в исследуемой популяции		
Степени ухудшения зрения (ВОЗ)		Популяция
Умеренное ухудшение зрения	от 0,5 до 0,3 (<6/12 – 6/18)	3,1%
Значительное ухудшение зрения	от 0,2 до 0,05 (<6/18 – 3/60)	3,1%
Слепота	Менее 0,05 (<3/60)	0,19%

Таблица 2

Результаты регрессионного анализа возрастной катаракты у лиц старше 85 лет			
Фактор	ОШ (Отношение шансов)	95% ДИ (доверительный интервал)	Критерий Р
Статус: женщины + город	1,89	1,56; 2,30	<0,001
Женский пол	1,36	1,21; 1,54	<0,001
Возраст	1,07	1,06; 1,07	<0,001
Аксиальная длина глазного яблока	0,88	0,83; 0,93	<0,001

В пожилом и старческом возрасте происходит прогрессирующее нарастание частоты и степени дистрофических изменений тканевых структур, снижение интенсивности метаболизма в них. Это влечет увеличение частоты как системной патологии, так и инволюционных изменений в структурах глаза [3–4]. В связи с подобными тенденциями вопросам старческого возраста должно уделяться особое внимание.

### ЦЕЛЬ

Оценить заболеваемость патологией органа зрения среди лиц старческого возраста и определить основные факторы риска ее развития.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Всего в Уфимском НИИ глазных болезней обследовано 1526 человек старше 85 лет. Среди них мужчин было 390 человек (25,6%), женщин – 1136 чел. (74,4%); городских жителей – 1238 (81,1%), сельских – 288 (18,9%).

Офтальмологическое обследование включало проведение стандарт-

ных и дополнительных диагностических методов исследования: визометрию, авторефрактометрию, бесконтактную тонометрию, ультразвуковую биометрию, кератотопографию (Oculus Pentacam HR, Германия), компьютерную периметрию (Ortopol PTS-1000, Польша), офтальмоскопию с использованием фундус-камеры (Visucam, Karl Zeiss, Германия), оптическую когерентную томографию (ОКТ) (DRI OCT Tritonplus, Topcon, Япония).

Для оценки остроты зрения в нашем исследовании использовали критерии степени ухудшения зрения, предложенные ВОЗ, которые включают в себя следующие категории (лучше видящего глаза с учетом максимальной коррекции зрения):

- легкое нарушение зрения – от 0,5 до 0,3 (<6/12–6/18),
- умеренное ухудшение зрения – от 0,2 до 0,1 (<6/18–6/60),
- значительное ухудшение зрения – от 0,09 до 0,05 (<6/60–3/60),
- слепота, где зрение наилучшего видящего глаза менее 0,05 (<3/60).

Для удобства описания в данном исследовании объединили критерии умеренного и значительного ухудшения зрения в одну категорию – значительное ухудшение зрения.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

По данным нашего исследования, та или иная офтальмопатология была выявлена у 100% обследованных лиц. Частота легкой степени ухудшения зрения, значительной степени и слепоты составила 3,1%, 3,1% и 0,19% соответственно (табл. 1).

В ходе исследования отмечено, что основной причиной снижения зрения у лиц старше 85 лет явилась катаракта – 41,7%, на втором ранговом месте – возрастная макулярная дегенерация (32,6%), на третьем – глаукома (10,1%), далее следуют другие заболевания глаз (воспалительные, рубцы и помутнения роговицы, последствия травм глазного яблока и т.д.) – 8,1%, патология диска зрительного нерва (ДЗН) – 5,1% и диабетическая ангиоретинопатия – 2,4%.

### Катаракта

Катаракта являлась главной причиной обратимой потери зрения у людей старше 85 лет. При этом только у меньшей части обследованных лиц (40,9%) уже была ранее проведена операция по поводу катаракты, соответственно, в хирургическом лечении еще нуждались более

Таблица 3

**Взаимосвязь между распространенностью возрастной макулярной дегенерации и системными и глазными параметрами**

Параметр	Отношение шансов (ОШ)	95% ДИ для ОШ	Критерий Р
Возраст (лет)	1,15	1,13; 1,16	<0,001
Регион проживания	1,69	1,32; 2,17	<0,001
Аксиальная длина глаза (мм)	0,89	0,79; 0,99	0,039
Ядерная катаракта	0,62	0,48; 0,81	<0,001
Кортикальная катаракта	1,44	1,11; 1,88	0,007

Таблица 4

**Анализ ассоциативных факторов глаукомы с глазными и системными параметрами**

Признак	ОШ	95% ДИ	Р-критерий
Возраст	1,07	1,04; 1,09	<0,001
Увеличение длины передне-задней оси глазного яблока	1,36	1,17; 1,58	<0,001
Уменьшение толщины перипапиллярного слоя нервных волокон	0,96	0,95; 0,98	<0,001
Повышение уровня внутриглазного давления	1,18	1,13; 1,23	<0,001
Наличие псевдоэкзофолиативного синдрома	1,27	1,08; 1,47	0,004

половины пациентов – 51,4%. Каким-либо операции ранее не проводили и не нужны были на момент осмотра (факосклероз, начальные помутнения хрусталика) – только у 7,7% обследованных.

В ходе исследования нами был проведен многоступенчатый регрессионный анализ ассоциации катаракты с локальными и системными факторами. Наиболее значительные ассоциации развития возрастной катаракты были связаны с рядом таких факторов, как (причем у женщин, проживающих в городе, катаракта встречалась чаще, чем у женщин, проживающих в селе), возраст и длина передне-задней оси глаза (табл. 2).

**Возрастная макулярная дегенерация**

Как известно, возрастная макулярная дегенерация является одной из главных причин необратимой потери зрения у лиц старше 85 лет. По данным нашего обследования, она отмечалась в 56,3% случаев. При этом необходимо учитывать вероятность недиагностированных случаев ВМД по

причине невозможности проведения офтальмоскопии или оптической когерентной томографии (ОКТ) в связи с наличием катаракты. Сухая форма ВМД выявлена у 91,3% обследованных лиц, влажная – у 8,7%.

В регрессионном анализе более высокая распространенность ВМД коррелировала с возрастом, проживанием в сельской местности, меньшей осевой длиной глаза и высокой распространенностью катаракты (табл. 3).

**Глаукома**

Данное заболевание было зафиксировано у 23,2% обследованных. Ранее антиглаукомные операции были проведены у 14,2% больных, но лишь у 5,1% из них внутриглазное давление (ВГД) оставалось в пределах нормы без применения гипотензивных препаратов. У 92,3% пациентов, проперированных по поводу глаукомы, нормальное ВГД сохранялось только при применении гипотензивных капель, повышенное ВГД без гипотензивной терапии отмечено у 2,6% лиц.

Анализ ассоциативных факторов глаукомы с глазными и системными параметрами представлен в таблице 4.

Многофакторный корреляционный анализ показал наиболее выраженную ассоциацию глаукомы (почти исключительно открытоугольной ее формы) от комплекса факторов: возраста, увеличения длины передне-задней оси глазного яблока, уменьшения толщины перипапиллярного слоя нервных волокон, повышения уровня ВГД, наличия псевдоэкзофолиативного синдрома.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

По данным исследования лиц старше 85 лет, та или иная офтальмопатология отмечалась у 100% обследованных. Наиболее значительная ассоциация развития заболеваний органа зрения связана с такими факторами риска, как возраст, пол, регион проживания и аксиальная длина глаза.

Главной причиной необратимой потери зрения у людей старческого

го возраста явилась возрастная макулярная дегенерация, обратимой – катаракта. При этом в хирургии катаракты нуждались более половины (51,4%) из осмотренных людей 85+.

Своевременное выявление офтальмопатологии среди лиц старческого возраста позволит в той или иной степени сохранить зрительные функции пациентов, повысить уровень социальной реабилитации, обеспечить их активное и творческое долголетие.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Лабезник Л.Б., Дроздов В.Н. Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анархис. 2003: 3-18.

2. Лабезник Л.Б. Практическая гериатрия (избранные клинические и организационные аспекты). М.: Боррес; 2002: 14-22 с.

3. Bikbov M.M., Gilmanshin T.R., Zainullin R.M. et al. Prevalence and associated factors of glaucoma in the Russian Ural Eye and Medical Study. Scientific Reports, 2020; 10: 20-37.

4. Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Rakhimova E.M. et al. Prevalence and Causes of Vision Impairment and Blindness in Very Old Population in Russian. The Ural Very Old Study. Investigative Ophthalmology and Visual Science. 2020; 61: 43-50.

5. Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R. et al. Prevalence and associated factors of cataract and cataract-related blindness in the russian ural eye and medical study. Scientific Reports. 2020; 10(1):18157.

6. Bikbov M.M., Zainullin R.M., Gilmanshin T.R., Kazakbaeva G.M. et al.

Prevalence and associated factors of pseudoexfoliation in a russian population: the Ural Eye and medical study. American Journal of Ophthalmology. 2020; 210: 158-166.

7. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмахаметова А.Л. Возрастная макулярная дегенерация. М., 2013. 195 с.

8. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М., Ибрафилова Г.З., Казакбаева Г.М. Распространенность и хирургическое лечение возрастной катаракты по данным популяционного исследования. Современные технологии в офтальмологии. 2020; 4 (35): 12-13.

9. Бикбов М.М., Гильманшин Т.Р., Зайнуллин Р.М. Эпидемиологические аспекты возрастной макулярной дегенерации в Республике Башкортостан. Сб. тр. Российского общенационального офтальмологического форума. 2019; 1: 34-37.



## УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ



### Устройство для ионофореза роговицы «ИОН»

Регистрационное удостоверение  
№ РЗН 2019/8901

Устройство предназначено для трансэпителиального насыщения стромы роговицы рибофлавином или его аналогами посредством ионофореза перед процедурой УФ кроссликинга роговичного коллагена

Принцип работы основан на физическом процессе миграции заряженных ионов под действием постоянного тока малой величины

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-13-16>

## МикроРНК-146а – предиктор развития метастазов меланомы хориоидеи

А.Ф. Бровкина<sup>1, 2</sup>, Н.Д. Цыбикова<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» МЗ РФ, Москва<sup>2</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы «Московский офтальмологический центр», Москва

### РЕФЕРАТ

МикроРНК (miRNA, miR) регулируют экспрессию генов, принимают участие в регуляции жизни клеток, пролиферации и апоптозе. Публикаций по изучению микроРНК в плазме больных меланомой хориоидеи (МХ) недостаточно, представленные данные противоречивы. Отмечено повышение уровня экспрессии микроРНК-146а в плазме крови у больных раком легкого, пищевода, молочной железы. В настоящем исследовании использована микроРНК-146а в плазме крови больных МХ.

**Цель.** Определить возможность и достоверность выявления микроРНК-146а в плазме крови больных МХ с учетом локализации опухоли и ее размеров.

**Материал и методы.** Исследована плазма крови 84 больных, средний возраст которых 63,4±1,2 лет. Группа контроля – 28 чело-

век, не имеющих опухолевых или хронических аутоиммунных заболеваний, средний возраст – 63,25±1,43 лет. Уровень экспрессии микроРНК-146а определяли методом количественной ПЦР.

**Результаты.** Показано повышение уровня экспрессии микроРНК-146а, коррелирующее с локализацией и толщиной опухоли. Результаты подтверждены статистическим анализом.

**Заключение.** МикроРНК-146а, уровень которой увеличивается в плазме крови больных МХ по мере увеличения ее размеров, может быть использована как биомаркер агрессивного течения опухоли в плане гематогенного метастазирования.

**Ключевые слова:** меланома хориоидеи, микроРНК-146а, биомаркер. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:13–16.

### ABSTRACT

#### MicroRNA-146a – the predictor of the development of metastases of choroidal melanoma

A.F. Brovkina<sup>1, 2</sup>, N.D. Tsybikova<sup>1, 2</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow<sup>2</sup> Botkin Hospital, Moscow

MicroRNAs (miRNA, miR) – regulate gene expression, take part in the regulation of cell life, proliferation and apoptosis. There are not enough publications on the study of microRNA in the plasma of patients with choroidal melanoma (CM) and the presented data are contradictory. An increase in the level of microRNA-146a in blood plasma was noted in patients with cancer of the lung, esophagus and breast. In the present study, we used microRNA-146a in the blood plasma of patients with CM.

**Purpose.** To determine the possibility and reliability of detecting microRNA-146a in the blood plasma of patients with CM, taking into account the localization of the tumor and its size.

**Material and methods.** The blood plasma of 84 patients was studied mean age 63.4±1.2 years. A control group of 28 people who did not have tumor or chronic autoimmune diseases mean age 63.25±1.43 years. The expression level of miRNA-146a was determined by quantitative PCR.

**Results.** An increase in the level of microRNA-146a was shown, which correlates with the localization and thickness of the tumor. The results were confirmed by statistical analysis.

**Conclusion.** MicroRNA-146a, which increases in plasma levels in patients with CM as its size increases, can be used as a biomarker of aggressive tumor course in terms of hematogenous metastasis.

**Key words:** choroidal melanoma, microRNA-146a, biomarkers. ■

Point of View. East – West. 2021;1:13–16.

**М**алые микроРНК (нити РНК из 17–22 нуклеотидов) способны регулировать до 60% всех генов, кодирующих белок, а

один определенный ген может регулироваться до 400 различными микроРНК (короткоживущие реплики генетической информации) [1]. Они

задействованы в сложных механизмах контроля и патогенеза различных заболеваний [2]. Исследования последних лет показали, что ми-

Таблица 1

**МикроРНК, выделенные из ткани увеальной меланомы  
(данные литературы)**

Роль микроРНК – онкогенез	Роль микроРНК – супрессия
miR-21	miR-23a
miR-92a-3p	miR-34a
miR-222	miR-137
miR-367	miR-142-3p
miR-454	miRNA-145
miR-652	miRNA-205
miR-181	MicroRNA-124a
miR-20a	miR-224-5p

кроРНК отвечают за инициацию и прогрессирование увеальной меланомы (УМ), играя роль онкогена или ее супрессора [3-7]. Выделенные микроРНК из ткани УМ после энуклеации представлены в *таблице 1*.

В 2008 г. появилось сообщение о возможности использования микроРНК как биомаркера риска метастазирования УМ [8]. Позднее были выделены 11 микроРНК из метастазов УМ [9]. Как оказалось, микроРНК могут быть обнаружены не только в ткани опухоли, но и во многих, легко доступных жидкостях, где они достаточно стабильны, так как имеют период полураспада до 24 часов [10, 11].

Это позволяет рассматривать микроРНК в качестве потенциальных биомаркеров многих заболеваний, в том числе и онкологических [12]. К примеру, недавно показана роль микроРНК-146а в качестве предиктора рака пищевода [13]. Публикации, посвященные изучению микроРНК в плазме крови больных меланомой хориоидеи (МХ), единичны. Важно отметить, что по некоторым микроРНК в публикациях представлены противоречивые результаты. Полагают, что причины подобных расхождений можно объяснить различием образцов опухоли по качеству, отсутствием единой классификации, разными способами обработки образцов опухоли, предшествующим цитотоксическим лечением меланомы, неоднородностью опухоли и недооценкой таких воздействий, как гипоксия, инфекции [14].

### ЦЕЛЬ

Определить возможность и достоверность выявления микроРНК-146а в плазме крови больных МХ с учетом локализации опухоли и ее размеров.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследовали плазму крови 84 больных МХ в возрасте 35–86 лет, в среднем  $63,4 \pm 1,2$ . Диагноз МХ базировался на результатах офтальмологического обследования, оптической когерентной томографии (ОКТ) и ультразвукового (УЗ) сканирования. С целью исключения гематогенных метастазов все больные прошли обследование органов грудной клетки и брюшной полости методом компьютерной или магнитно-резонансной томографии. С учетом биометрических показателей выявленные МХ были разделены на 3 группы: начальные, средние и большие опухоли.

Материалом для исследования уровня экспрессии микроРНК-146а служила плазма венозной крови, полученная от пациентов МХ. В качестве контроля была использована кровь 28 волонтеров в возрасте 45–78 лет ( $63,25 \pm 1,43$ ), не имеющих опухолевых или хронических аутоиммунных заболеваний.

Плазму крови получали путем центрифугирования в течение 10 минут при ускорении 2000 оборо-

тов в минуту, после чего ее отделяли от клеточного осадка и перенесли в стерильные пробирки объемом 2 мл. Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводили с использованием реагента Qiazol и набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Хильден, Германия). Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) в реальном времени проводилась на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Беркулес, США). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля cel-miR-39-3p и выражалась в относительных единицах равных  $2^{-\Delta Ct}$ , где  $\Delta Ct$  – рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39-3p.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки, использовали программное обеспечение Microsoft Office Excel и пакет прикладных программ «Statistica» v.13.0, StatSoft Inc (США). Критический уровень значимости принимали равным 5%, нулевую гипотезу отвергали при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе был проверен уровень микроРНК-146а в целом – у всех 84 больных МХ, при среднем значении проминенции МХ  $7,21 \pm 0,43$  мм. Полученные данные свидетельствуют о том, что средний показатель уровня экспрессии микроРНК-146а в плазме крови оказался выше показателя контрольной группы на 69% ( $p=0,002$ ).

На втором этапе исследования с учетом локализации опухоли все больные были разделены на 2 группы: преэквадориальная локализация МХ (26 человек) и постэквадориальная (58 человек). При статистически достоверных показателях (соответственно,  $p=0,001$  и

Таблица 2

Уровень микроРНК-146а в плазме крови с учетом толщины МХ					
Проминенция МХ (средние показатели) мм	n	Уровень экспрессии микроРНК-146а	Контроль	Сдвиг	Процент увеличения экспрессии
5,03 – 6,92 (6,02±0,17)	16	0,021±0,005	0,013±0,005	+1,61 p=0,017	>61%
7,07 – 10 (8,5±0,25)	17	0,024±0,008	0,013±0,005	+1,85 p=0,015	>84%
10,41 – 17,19 (12,5±0,4)	22	0,030±0,005	0,013±0,005	+2,31 p=0,001	>130%

p=0,010) в группе с преэкваatorialной локализацией МХ увеличение уровня экспрессии микроРНК-146а составило 130% по отношению к контролю, а в группе с постэкваatorialным расположением – 46%. Другими словами, уровень экспрессии микроРНК-146а при расположении МХ до экватора оказался в 2,8 раза выше, чем в группе с постэкваatorialной локализацией.

Известно, что преэкваatorialная локализация МХ – предиктор плохого витального прогноза. В 2016 году появилась работа о роли микроРНК в прогрессировании МХ при увеличении диаметра опухоли [15]. Действительно, многолетний клинический опыт показывает, что как диаметр, так и проминенция МХ усиливают ее агрессивное течение [16, 17].

В связи с этим, на третьем этапе исследования все МХ с учетом их проминенции были подразделены на 3 группы: начальные (h 0,77–2,8 мм), средние (h 3,11–4,99 мм) и большие (h 5,03–17,19 мм). При сравнении с контролем уровень экспрессии микроРНК-146а в группе больных с начальной МХ (n=16) оказался увеличенным всего на 7%, в то время как при средних МХ (n=13) этот показатель достиг 46%, а при больших МХ (n=55) – 92% (достоверность, соответственно, p=0,805; p=0,006; p=0,001). Таким образом, только в группе начальных МХ (h 0,77 – 2,8 мм) показатель увеличения уровня экспрессии микроРНК-146а оказался недостоверным.

С целью подтверждения увеличения уровня экспрессии микроРНК-146а в плазме крови больных МХ по мере увеличения проминен-

ции опухоли группу больших МХ разделили с учетом ее толщины на три подгруппы (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, увеличение проминенции опухоли почти на каждые 2 мм приводит к увеличению уровня экспрессии микроРНК-146а практически в 2 раза (61% и 130%), и особенно активизируется микроРНК-146а при проминенции МХ более 10 мм (130%). Полученные результаты роста уровня экспрессии микроРНК-146а на фоне увеличения проминенции МХ дают основание полагать, что эта корреляция – свидетельство возможного метастазирования, не исключено, что на стадии субклинического развития. Подтверждением этому являются имеющиеся публикации [8, 9, 15, 18, 19] и многолетние клинические наблюдения. Так, было доказано, что увеличение проминенции МХ на каждый 1 мм увеличивает риск метастазирования ее на 5% [20]. В то же время известно, что пятилетняя выживаемость больных при меланоме I стадии (начальные МХ) снижается с 96% до 26% при меланоме III стадии (большие МХ) [17].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Доказано увеличение уровня экспрессии микроРНК-146а у больных МХ. В меньшей степени это выражено в группе пациентов с МХ, имеющих проминенцию до 3 мм, более демонстративно – при опухолях толщиной от 7 мм и выше. Есть основание полагать, что дальнейшее накопление опыта, как по использованию микроРНК-146а, так и других микроРНК, принимающих участие в

онкогенезе, на первом этапе позволит более четко определить показателя к локальному лечению хориоидальных меланом.

## ЛИТЕРАТУРА

- Vienberg S., Geiger J., Madsen S., Dalgaard L.T. MicroRNAs in metabolism. *Acta Physiol. (Oxf)*. 2017; 219(2): 346-361. doi:10.1111/apha.12681
- Friedman R.C., Farh K.K., Burge C.B., Bartel D.P. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs. *Genome Res*. 2009;19: 92–105. doi:10.1101/gr.082701.108
- Yan D., Zhou X., Chen X. et al. MicroRNA-34a inhibits uveal melanoma cell proliferation and migration through downregulation of c-Met. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2009; 50: 1559–1565. doi: 10.1167/iovs.08-2681
- Zhou J., Jiang J., Wang S., Xia X. Oncogenic role of microRNA20a in human uveal melanoma. *Mol. Med. Rep*. 2016; 14:1560–1566. doi: 10.3892/mmr.2016.5433
- Peng J., Liu H., Liu C. MiR-155 Promotes Uveal Melanoma Cell Proliferation and Invasion by Regulating NDFIP1 Expression. *Technol. Cancer Res. Treat*. 2017;16:1160–1167. doi:10.1177/1533034617737923
- Amaro A., Croce M., Ferrini S. et al. Potential Onco-Suppressive Role of miR122 and miR144 in Uveal Melanoma through ADAM10 and C-Met Inhibition. *Cancers(Basel)*. 2020; 12: 1468(1-16). doi:10.3390/cancers12061468
- Hou Q., Han S., Yang L. et al. The Interplay of MicroRNA-34a, LGR4, EMT-Associated Factors, and MMP2 in Regulating Uveal Melanoma Cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2019; 60:4503–4510. doi: 10.1167/iovs.18-26477
- Worley L.A., Long M.D., Onken M.D., Harbour J.W. Micro-RNAs associated with metastasis in uveal melanoma identified by multiplexed microarray profiling. *Melanoma Res*. 2008; 18: 184–190. doi: 0.1097/CMR.0b013e3282feac6
- Radhakrishnan A., Badhrinarayanan N., Biswas J., Krishnakumar S. Analysis of chromosomal aberration (1, 3, and 8) and

association of microRNAs in uveal melanoma. *Mol. Vis.* 2009;15:2146–2154.

10. Gilad S., Meiri E., Yogev Y. et al. Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS ONE.* 2008; 3(9):e3148(1-7). doi: 10.1371/journal.pone.0003148

11. Kosaka N., Iguchi H., Ochiya T. Circulating microRNA in body fluid: A new potential biomarker for cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Sci.* 2010; 101(10):2087–2092. doi: 10.1111/j.1349-7006.2010.01650.x

12. Bande M.F., Santiago M., Mera P. et al. ME20-S as a Potential Biomarker for the Evaluation of Uveal Melanoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2015; 56(12): 7007–7011. doi: 10.1167/iops.15-17183

13. Nariman-Saleh-Fam Z., Mansoori Y., Saadatian Z. et al. Dysregulated Expression of miR-146a and Its Associated Immune Effectors in Peripheral Blood Mononuclear

Cells of Esophageal Carcinoma Patients. *Immunol. Invest.* 2020; 2:1-11. doi:10.1080/08820139.2020.1828454

14. Rodríguez M.F.B., Fernandez M.B., Baameiro N. L. et al. Blood Biomarkers of Uveal Melanoma: Current Perspectives. *Clin. Ophthalmol.* 2020; 14:157–169. doi:10.2147/OPTH.S199064

15. Cheng G., He J., Zhang L. et al. HIC1 modulates uveal melanoma progression by activating lncRNA-numb. *Tumour Biol.* 2016; 37(9):12779–12789. doi: 10.1007/s13277-016-5243-3

16. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии.* 2006; (1):13-15

17. AJCC Ophthalmic Oncology Task Force International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th

Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA. Ophthalmol.* 2015; 133:376–383. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.5395

18. Achberger S., Aldrich W., Tubbs R. et al. Circulating immune cell and microRNA in patients with uveal melanoma developing metastatic disease. *Mol. Immunol.* 2014; 58(2):182-186. doi: 10.1016/j.molimm.2013.11.018

19. Russo A., Caltabiano R., Longo A. et al. Increased Levels of miRNA-146a in Serum and Histologic Samples of Patients with Uveal Melanoma. *Front Pharmacol.* 2016; 15(7):424(1-6). doi: 10.3389/fphar.2016.00424.

20. Shields C.L., Manalac J., Das C. et al. Choroidal melanoma: clinical features, classification, and top 10 pseudomelanomas. *Curr. Opin. Ophthalmol.* 2014; 25(3): 177-185. doi: 10.1097/ICU.0000000000000041



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ



**Устройство «УФалинк»**

Регистрационное удостоверение  
№ ФСР 2009/05489

Устройство предназначено  
для УФ кроссликинга роговицы при:

- кератоконусе I-II стадии
- ятрогенных кератэктазиях
- пеллюцидной краевой дегенерации
- кератомалиции различного генеза
- буллезной кератопатии в терминальной стадии
- язвах роговицы
- некоторых видах кератитов

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-17-20>

# Изменение нервных волокон роговицы при болезни Паркинсона

С.Э. Аветисов<sup>1,2</sup>, З.В. Сурнина<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва;<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

## РЕФЕРАТ

Учитывая, что болезнь Паркинсона расценивается как нейродегенеративное заболевание, а современные возможности конфокальной микроскопии нервных волокон роговицы (НВР) позволяют оценивать их структурно-функциональные изменения, представляется весьма перспективной оценка состояния безмиелиновых нервных волокон роговицы.

**Цель.** Оценка структуры НВР на ранних стадиях болезни Паркинсона на основе лазерной конфокальной микроскопии роговицы (КМР).

**Материал и методы.** Исследование проведено в группе из 26 пациентов в возрасте от 39 до 69 лет с верифицированным диагнозом болезни Паркинсона. Всем пациентам помимо стандартного неврологического и офтальмологического обследования выполняли лазерную КМР с использованием прибора HRT III со специальной роговичной насадкой Cornea Rostock с последующей обработкой полученных снимков при помощи авторского программного обеспечения.

**Результаты.** Выявлено достоверное снижение коэффициента анизотропии направленности и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР (средние показатели  $3,15 \pm 1,08$  и  $0,92 \pm 0,04$  соответственно). В норме в идентичном возрастном диапазоне эти показатели составляют  $3,5 \pm 0,85$  и  $0,86 \pm 0,11$  соответ-

ственно. Кроме этого, были отмечены и качественные структурные изменения, которые заключались в увеличении количества ответвлений от основных нервных стволов, возрастании извитости НВР, разнонаправленности и «четкообразности». В 19 случаях было выявлено присутствие макрофагов – дендритиформных клеток Лангерганса, наличие которых является косвенным признаком воспалительного процесса.

**Заключение.** Предварительный характер полученных в настоящей работе результатов и необходимость дальнейших исследований в данном направлении связаны, с одной стороны, с малой выборкой наблюдений, а с другой – с использованием в силу необходимости из-за отсутствия исходных данных критерия оценки состояния не на основе сравнительного анализа с условно нормальными возрастными показателями. В перспективе для решения вопроса о специфичности изменений НВР и возможности использования этих изменений в качестве маркера прогрессирования болезни Паркинсона необходимы динамические исследования, предполагающие выявление наличия или отсутствия корреляции между стадией заболевания, результатами известных методов мониторинга (например, электромиографии) и количественными показателями состояния нервных волокон роговицы.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, нервные волокна роговицы, лазерная конфокальная микроскопия роговицы. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:17–20.

## ABSTRACT

### Changes in corneal nerve fibers in parkinson's disease

S.E. Avetisov<sup>1,2</sup>, Z.V. Surnina<sup>1</sup><sup>1</sup>Research Institute of Eye Disease, Moscow<sup>2</sup>Sechenov University, Ophthalmology Department, Moscow

The leading direction in the study of the so-called non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD) is associated with the assessment of structural and functional changes in the organ of vision. Proceeding from the neurodegenerative nature of the disease, on the one hand, and the possibility of an objective in vivo assessment of both functional and structural changes in the corneal nerve fibers (NVR), on the other hand, the assessment of the state of thin myelin-free NVR in PD seems promising.

**Purpose of the study.** Analysis of changes in the course and structure of NVR in the early stages of PD based on an objective algorithm of in vivo confocal microscopy (IVCM).

**Material and methods.** The study was conducted in a group of 26 patients aged 39 to 69 years with a verified diagnosis of Parkinson's disease. In addition to the standard neurological and ophthalmological

examination, all patients underwent IVCM using an HRT III device with a special corneal attachment Cornea Rostock, followed by processing of the obtained images using the author's analysis algorithm.

**Results.** A significant decrease in the directional anisotropy coefficient and an increase in the directional symmetry coefficient of the NVR were found (average values  $3.15 \pm 1.08$  and  $0.92 \pm 0.04$ , respectively). Normally, in an identical age range, these indicators are  $3.5 \pm 0.85$  and  $0.86 \pm 0.11$ , respectively. In addition, qualitative structural changes were also noted, which consisted in an increase in the number of branches from the main nerve trunks, an increase in the tortuosity of the NVR, multidirectionality and «clearness». In 19 cases, the presence of macrophages, Langerhans dendritiform cells, was detected, the presence of which is an indirect sign of the inflammatory process.

**Conclusion.** The preliminary nature of the results obtained in this work and the need for further research in this direction are associated, on the one hand, with a small sample of observations, and, on the other hand, with the use, due to the need, due to the lack of initial data, of the condition assessment criterion not based on a comparative analysis with conditionally normal age indicators. In the future, in order to address the issue of the specificity of changes in NVR and the possibility of using these

changes as a marker of PD progression, dynamic studies are required, which involve the identification of the presence or absence of a correlation between the stage of the disease, the results of known monitoring methods (for example, electromyography) and quantitative indicators of the state of NVR.

**Key words:** *Parkinson's disease, corneal nerve fibers, laser confocal microscopy of the cornea.* ■

Point of View. East – West. 2021;1:17–20.

**Б**лезнь Паркинсона (БП) – нейродегенеративное заболевание, поражающее, в основном, лиц в возрасте старше 65 лет [1]. Распространенность БП связана с увеличением доли населения старших возрастных групп. Так, согласно имеющимся данным, число заболевших в возрасте до 65 лет составляет 1-2%, а до 80 – уже 4% населения, ежегодно регистрируют более 300 000 новых случаев заболевания [2, 3]. Согласно имеющимся в настоящее время данным выделяют 3 формы БП – смешанную, акинетико-ригидную и дрожательную. Как правило, заболевание сопровождается клинической триадой симптомов (моторных нарушений), называемых синдромом паркинсонизма: гипокинезия с признаками мышечной ригидности, тремор покоя, а также пластический мышечный тонус [4-9].

### ЦЕЛЬ

Оценка структуры НВР на ранних стадиях БП на основе объективного алгоритма конфокальной микроскопии роговицы (КМР).

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 26 пациентов (14 мужчин и 12 женщин) в возрасте от 39 до 69 лет с верифицированным по данным наблюдений в течение последних 5 лет (от 2 мес. до 5 лет) диагнозом БП. Всем пациентам помимо стандартного неврологического и офтальмологического обследования выполняли лазерную

КМР с использованием прибора HRT III со специальной роговичной насадкой Cornea Rostock с последующей обработкой полученных снимков при помощи авторского алгоритма анализа Liner 1.2 S [10]. Критерии исключения из исследования: состояния, которые могли индуцировать нарушения структуры НВР – изменения роговицы любого генеза, воспалительные глазные заболевания, офтальмохирургические вмешательства в анамнезе, сопутствующие соматические изменения (гипотиреоз, сахарный диабет, тонковолокнистая полинейропатия, состояние после химиотерапии).

В сформированной группе исследования были пациенты с I и II стадиями БП по классификации Hoehn-Yahr: со смешанной формой заболевания 15 человек, с акинетико-ригидной формой – 1. Диагноз БП был установлен в соответствии с критериями клинической диагностики Банка головного мозга Общества болезней Паркинсона Великобритании (Gibb, Lees 1988). Для структурной оценки состояния НВР в центральном субэпителиальном сплетении с помощью конфокальной микроскопии использовали два количественных показателя – коэффициенты анизотропии направленности (KΔL) и симметричности направленности (Ksym) НВР и один качественный – наличие макрофагов (клеток Лангерганса), являющихся косвенным признаком воспалительного процесса. Для сравнительной оценки результатов КМР использовали ранее полученные в достаточно большой выборке (228 исследований) данные об условной возрастной норме перечисленных показателей.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ранее проведенных исследованиях состояния НВР при БП в основном использовали принцип функциональной оценки (определение чувствительности роговицы на основе так называемой эстеziометрии) и выявили снижение этого показателя [11, 12]. Метод эстеziометрии (от греч. aesthesis – чувство, ощущение) определяют как «исследование чувствительности к механическому, температурному и болевому воздействию, основанное на субъективной оценке испытываемых качества и интенсивности действия раздражителя». Как правило, для оценки чувствительности роговицы используют эстеziометр Cochet-Bonnet, который содержит специальный держатель нейлоновой нити, обеспечивающий дозированное механическое воздействие на роговицу за счет изменения длины нити.

Следует отметить, что метод эстеziометрии не лишен недостатков, главным из которых является сложность точной оценки приложенного усилия – необходимого условия для проведения сравнительных исследований. Кроме этого, в эксперименте была выявлена сильная корреляция между давлением на роговицу в момент достижения исследуемым тактильных ощущений и аналогичным показателем в момент разрыва слезной пленки [13]. Таким образом, существенным фактором, препятствующим корректной оценке результатов прямой эстеziометрии роговицы, является биомеханическое сопротивление слезной пленки. При проведении эстеziометрии

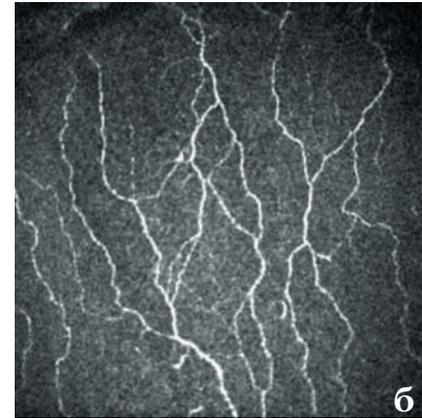
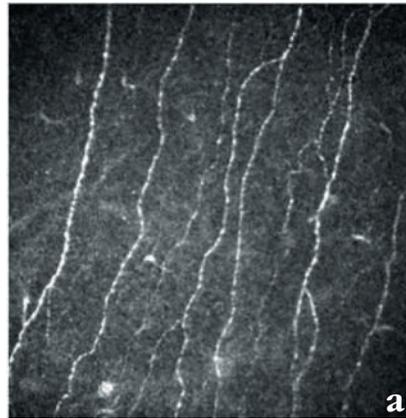
ческого теста любой тип действующего на роговицу раздражителя НВР (волосок, плунжер, пневматическая струя) предварительно должен преодолеть устойчивость слезной пленки и только после этого вызывать возбуждение нервных окончаний.

В настоящее время метод функциональной оценки НВР на основе эстезиометрии практически полностью вытеснен из клинической практики структурным подходом – конфокальной микроскопией роговицы. В данном исследовании на основе лазерной конфокальной микроскопии установлено достоверное снижение коэффициента анизотропии направленности НВР и увеличение коэффициента симметричности направленности НВР, что говорит о наличии выраженных изменений структуры НВР (рис. 1). При морфометрическом анализе НВР показатели KΔL и Ksum составили в среднем  $3,15 \pm 1,08$  и  $0,92 \pm 0,04$  соответственно. В норме в идентичном возрастном диапазоне эти показатели составляют  $3,5 \pm 0,85$  и  $0,86 \pm 0,11$  соответственно.

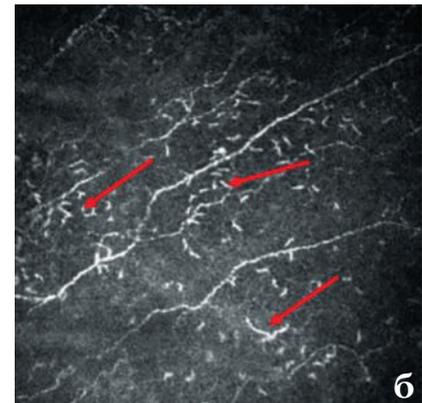
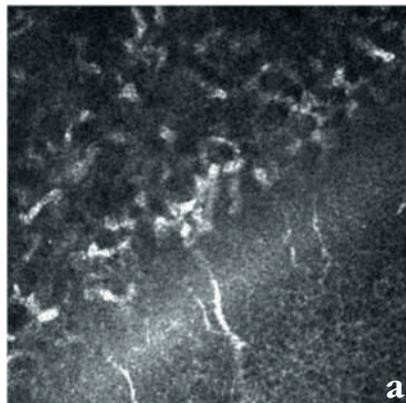
Кроме этого, были отмечены и качественные структурные изменения, которые заключались в увеличении извитости, разнонаправленности, «четкообразности» и количества ответвлений от основных нервных стволов. В 9 случаях было выявлено присутствие макрофагов – дендритиформных клеток Лангерганса, наличие которых является косвенным признаком воспалительного процесса (рис. 2).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительный характер полученных в настоящей работе результатов и необходимость дальнейших исследований в данном направлении связаны, с одной стороны, с малой выборкой наблюдений, а с другой – с использованием в силу необходимости из-за отсутствия исходных данных критерия оценки состояния не на основе сравнительного анализа с условно нормальными возрастными показателями. В перспективе для решения вопроса о специфичности изменений НВР и возможности использования этих



**Рис. 1.** Результаты лазерной конфокальной микроскопии субэпителиального нервного сплетения: а – нормальный ход и направление НВР, показатели KΔL и Ksum составляют  $3,15 \pm 1,08$  и  $0,92 \pm 0,04$  соответственно; б – при БП ход и направление НВР нарушены, нервы выражено извиты, «четкообразны» по форме, показатели KΔL и Ksum составляют  $3,24$  и  $0,88$  соответственно



**Рис. 2.** Результаты лазерной конфокальной микроскопии субэпителиального нервного сплетения: а – в норме клетки Лангерганса отсутствуют (косой срез, в зоне видимости эпителий, НВР, передняя строма); б – при БП помимо выраженной извитости нервного волокна имеет место значительное увеличение воспалительных клеток Лангерганса, окружающих волокна (отмечены стрелками)

изменений в качестве маркера прогрессирования болезни Паркинсона необходимы динамические исследования, предполагающие выявление наличия или отсутствия корреляции между стадией заболевания, результатами известных методов мониторинга (например, электромиографии) и количественными показателями состояния нервных волокон роговицы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Eduardo M., Davis B., Groef L. et al. The retina as an early biomarker

of neurodegeneration in a rotenone-induced model of Parkinson's disease: evidence for a neuroprotective effect of rosiglitazone in the eye and brain. *Acta Neuropathologica Communications*. 2016; 4: 86.

2. Grayson M. Parkinson's disease. *Nature*. 2016; 1:538. <https://doi.org/10.1038/538s1a>

3. Богданов Р.Р., Богданов А.Р., Котов С.В. Тактика ведения пациентов с начальными проявлениями болезни Паркинсона. *Неврология*. 2012; 5(73): 15-21.

4. Wolters E., Francot C., Bergmans P. et al. Preclinical (premotor) Parkinson's disease. *J Neurol*. 2000; 247(2):103-109.

5. Braak H., Del Tredici K. et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24:197-211. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(02\)00065-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(02)00065-9)

6. Hawkes C.H. The prodromal phase of sporadic Parkinson's disease: does it exist and if so how long is it? *Mov Disord.* 2008; 23: 1799-1807. <https://doi.org/10.1002/mds.22242>

7. Wolters E. Variability in the clinical expression of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2008; 266: 197-203. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.08.016>

8. Chaudhuri K., Schapira A. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 464-474.

9. Богданов Р.Р., Котов С.В., Куницына А.Н., Турбина Л.Г. Лекарственная кор-

рекция моторных проявлений развернутых стадий болезни Паркинсона. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2010; 11: 11-21

10. Аветисов С.Э., Новиков И.А., Махотин С.С., Сурнина З.В. Вычисление коэффициентов анизотропии и симметричности направленности нервов роговицы на основе автоматизированного распознавания цифровых конфокальных изображений. *Медицинская техника.* 2015; 3: 23-25.

11. Reddy V., Patel S., Hodge D., Leavitt J. Corneal Sensitivity, Blink Rate, and Corneal Nerve Density in Progressive Supranuclear

Palsy and Parkinson Disease. *Clinical Science. Cornea.* 2013; 32(5): 631-635. <https://doi.org/10.1097/ico.0b013e3182574ade>

12. Ornek N., Dağ E., Ornek K. et al. Corneal sensitivity and tear function in neurodegenerative diseases. *Curr Eye Res.* 2015; 40(4): 423-428. <https://doi.org/10.3109/02713683.2014.930154>

13. Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А., Черненкова Н.А., Тюрина А.А. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2020; 136(2): 81-85.



## УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ



### Устройство «УФалинк Квант»

Регистрационное удостоверение  
№ РЗН 2019/8172

Устройство предназначено для выполнения  
УФ кроссликинга роговицы

Устройство снабжено системами:

- визуализации, фото-, видео- фиксации операционного поля
- гомогенизации светового потока
- диафрагмирования светового пятна
- генерации повышенной мощности УФ излучения
- автоматической настройки флюенса излучения

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-21-25>

## Конфокальная микроскопия при кератоконусе после одномоментной имплантации колец MyoRing и кросслинкинга роговицы

М.М. Бикбов, В.К. Суркова, Г.М. Казакбаева

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ»

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучение методом конфокальной микроскопии морфологических изменений в роговице пациентов с кератоконусом после одномоментной имплантации интрастромального кольца MyoRing и кросслинкинга.

**Материал и методы.** В клиническое исследование включены 15 пациентов (16 глаз) с прогрессирующим кератоконусом II-III стадии. Всем пациентам было проведено комбинированное лечение: имплантация интрастромальных роговичных колец MyoRing (DiopTex GmbH, Linz, Austria) в сочетании с кросслинкингом роговицы. Оценивали количество клеток и качественные показатели в каждом слое роговицы в динамике наблюдения (36 месяцев).

**Результаты.** При качественном анализе роговицы наблюдались транзиторные нарушения субэпителиального нервного сплетения,

увеличение отражательной способности стромальных кератоцитов и умеренной фиброплазии в средних отделах стромы в области интрастромального кармана. В сроки наблюдения 12 месяцев и более после операции существенных изменений ультраструктуры роговицы не выявлено. Не было выявлено достоверного снижения плотности эндотелиальных клеток в послеоперационном периоде.

**Заключение.** Анализ морфологических изменений методом конфокальной микроскопии подтверждает безопасность одномоментной имплантации интрастромального кольца MyoRing и кросслинкинга роговицы при кератоконусе II-III стадии и позволяет проводить динамическое наблюдение изменений структуры роговицы в процессе интрастромальной хирургии.

**Ключевые слова:** кератоконус, конфокальная микроскопия, интрастромальные роговичные кольца, MyoRing, кросслиндинг роговицы. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:21–25.

### ABSTRACT

#### Confocal biomicroscopic changes of the corneal layers following MyoRing implantation with corneal collagen crosslinking in keratoconus

M.M. Bikbov, V.K. Surkova, G.M. Kazakbaeva

Ufa Eye Research Institute

**Purpose.** To study morphological changes in the cornea by confocal microscopy of simultaneous MyoRing implantation with corneal crosslinking in patients with keratoconus.

**Material and methods.** The clinical study included 15 patients (16 eyes) with progressive keratoconus. All patients underwent a combination treatment: implantation of MyoRing intrastromal corneal rings (DiopTex GmbH, Linz, Austria) in combination with corneal crosslinking. The number of cells and quality indicators in each layer of the cornea were compared before and during 36 months after surgery.

**Results.** Qualitative analysis of the cornea showed transient disturbances of the subepithelial nerve plexus, an increase in the reflectivity of stromal keratocytes, and moderate fibroplasia in the

middle parts of the stroma in the area of the intrastromal pocket. During the follow-up period of 12 months or more after surgery, no significant changes in the corneal ultrastructure were detected in the dynamics. There was no significant decrease in endothelial cell density in the postoperative period.

**Conclusion.** Analysis of morphological changes confirms the safety of a combination of simultaneous implantation of the MyoRing intrastromal ring and corneal crosslinking in stage II-III keratoconus by confocal microscopy and allows dynamic observation of changes in the corneal structure during intrastromal surgery.

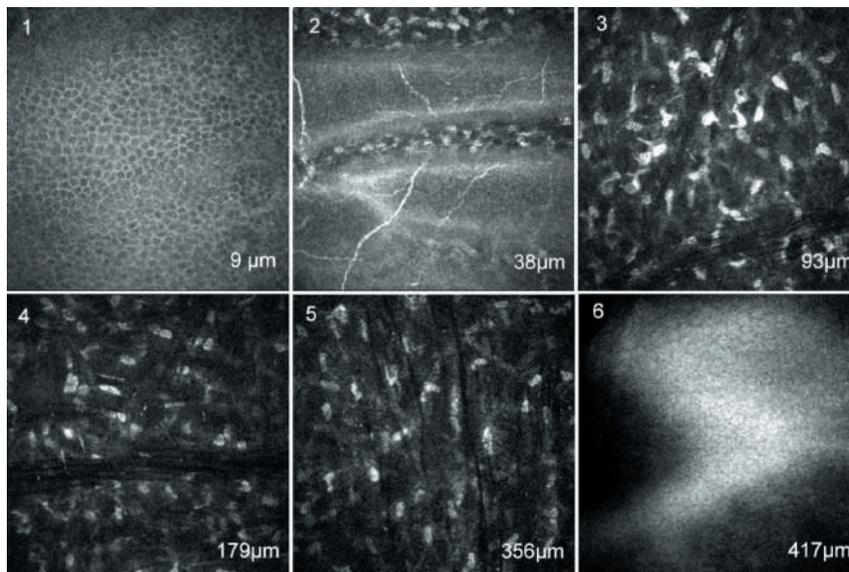
**Key words:** keratoconus, confocal microscopy, intrastromal corneal rings, MyoRing, corneal crosslinking. ■

Point of View. East – West. 2021;1:21–25.

У пациентов с кератоконусом II и III стадии изменена структура слоев роговицы, нарушена морфология клеток и архитектони-

ка коллагеновых фибрилл. Наибольшую выраженность эти изменения имеют в переднем эпителии, стро-ме и эндотелии в зонах истончения

роговицы [1-3]. Морфологические изменения лежат в основе оптической неоднородности ткани роговицы, изменения ее толщины, иска-



**Рис. 1.** Конфокальная микроскопия роговицы пациента С. Кератоконус II ст. до операции (Ув. х 300): 1 – неравномерный рефлекс эпителиального слоя с повышенной отражательной способностью клеток, полиморфизм эпителиальных клеток; 2 – субэпителиальные нервные волокна, ориентированные продольно с высокой отражающей способностью; 3 – в передней строме наблюдаются активированные кератоциты, высокорефлективные ядра активированных кератоцитов, низкокозогенные микроскладки стромы; 4, 5 – плотность кератоцитов снижена, наблюдаются складки задней стромы, ориентированные продольно и поперечно; 6 – полигональные клетки эндотелия без выраженных изменений

жений преломляющей способности [4]. Активация кератоцитов при кератоконусе направлена на поддержание внутреннего гемостаза роговицы [5-7]. Методика конфокальной микроскопии, применяемая для диагностики и мониторинга кератоконуса, позволяет оценить состояние тканей роговицы, структурных элементов клеток и межклеточного матрикса.

Одним из эффективных методов лечения КК является кросслинкинг роговицы (CXL), который усиливает жесткость и механическую прочность стромы роговицы, приостанавливает прогрессирование эктазии. Сочетание CXL с имплантацией интрастромальных колец (ИСК) MyoRing оказывает не только лечебный эффект, но и корректирующий рефракционный, позволяя изменять конфигурацию роговицы и выровнять ее поверхность [9-13].

Ряд исследований показал положительный эффект комбинированной одномоментной имплантации интрастромального кольца и CXL роговицы [13-15]. Отличительной особенностью этого способа CXL является насыщение роговицы раствором фотосенсибилизатора, введенным в стромальный карман, с сохранением целостности эпителия. Актуальным является морфологическое исследование структуры роговицы в различные сроки после одномоментной имплантации ИСК и CXL.

## ЦЕЛЬ

Изучение морфологических изменений в роговице пациентов с кератоконусом методом конфокальной микроскопии после одномоментной имплантации интрастромального кольца MyoRing и кросслинкинга.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В клиническое исследование включены 15 пациентов (16 глаз) с прогрессирующим кератоконусом II и III стадии (по классификации Amsler-Krumeich) и непереносимостью жестких контактных линз. Всем пациентам было проведено одномоментное комбинированное лечение: имплантация интрастромальных роговичных колец MyoRing («Dioptex GmbH», Австрия) в сочетании с кросслинкингом роговицы.

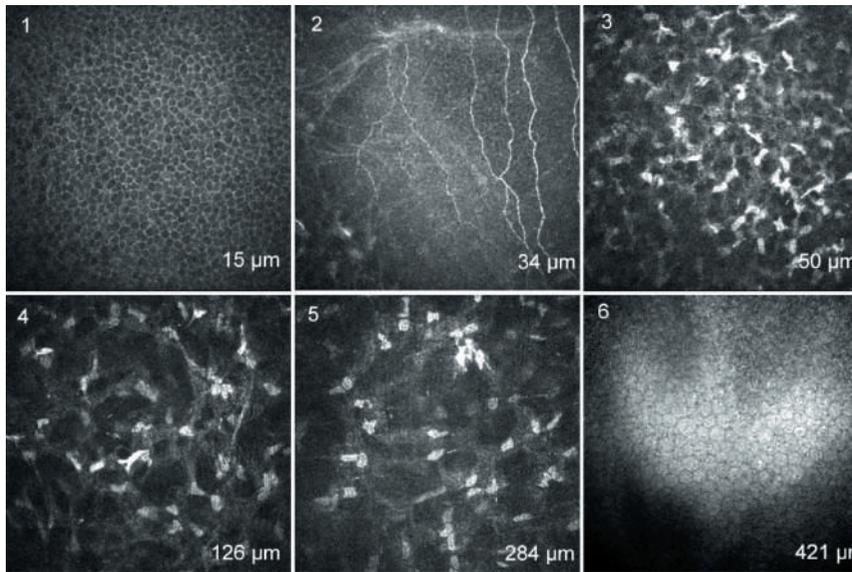
Изображения морфологии роговицы были получены с помощью конфокального лазерного офтальмоскопа Heidelberg Retina Tomograph III / Rostok Corneal Module («Heidelberg Engineering GmbH», Германия). Состояние структур роговицы, включая эндотелиальные клетки, оценивали с использованием программного обеспечения до операции и в течение 3 лет после хирургического лечения.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

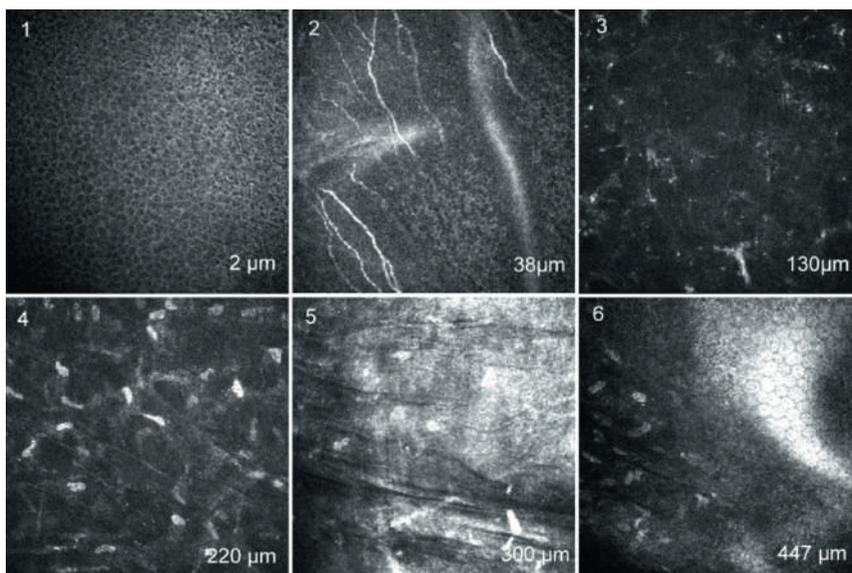
До операции у пациентов наблюдалась повышенная десквамация эпителия, изменения структуры и прозрачности боуменовой мембраны. Наблюдались разрывы десцеметовой мембраны. В строме роговицы определялись микрострии во внеклеточных структурах, их толщина варьировала от 10 до 70 мкм. Ориентация и направление микрострий были переменными. Нервные волокна в передних и средних слоях стромы визуализировались в виде извитых, увеличенных в диаметре структур, нередко с Y-образными бифуркациями. Отмечали изменения формы и ориентации кератоцитов, повышение их отражательной способности в передних и средних отделах стромы. Эндотелий был не изменен и визуализировался в виде ярких светлых полигональных клеток с четкими границами (рис. 1) [16, 17].

Послеоперационный период протекал адекватно без выраженных воспалительных изменений.

Морфологически в течение первого месяца после операции наблюдали явления эпителиопатии, отек в строме, прерывистость стромальных нервов. Визуализировали гиперрефлексирующие ядра кератоцитов бобовидной формы в передних и веретенообразной – в за-



**Рис. 2.** Конфокальная микроскопия роговицы пациента А. Кератоконус II ст. через 1 месяц после имплантации ИСК + СХЛ (Ув. х 300): 1 – слабо выраженный полиморфизм эпителиального слоя; 2 – повышенный отражающий рефлекс боуеновой мембраны, субэпителиальные нервные волокна определяются в виде ярко рефлектирующих линий, ориентированных продольно; 3 – дезориентация кератоцитов, высокорефлективные ядра кератоцитов; 4, 5 – повышенная экзогенность стромы, единичные активированные кератоциты; 6 – умеренный полиморфизм клеток эндотелия



**Рис. 3.** Конфокальная микроскопия роговицы пациента В. Кератоконус III ст. через 6 месяцев после имплантации ИСК + СХЛ (Ув. х 300): 1 – умеренный полиморфизм эпителиоцитов; неравномерная повышенная экзогенность эпителиального слоя; 2 – субэпителиальные нервные волокна, ориентированные продольно в виде яркореклефтивных линий; 3 – слабо выраженная ячеистая структура, ядра кератоцитов не определяются; 4 – слабо выраженная ячеистая структура, активированные кератоциты неправильной формы; 5 – высокоэхогенная структура, место формирования стромального кармана, определяющееся в виде высокоэхогенной структуры с включениями, отмечается умеренная складчатость в виде тонких эхогенных линий; 6 – полигональные клетки эндотелия с четкими границами

дних слоях стромы. В прилегающей к кольцу строме отмечали увеличение количества активных кератоцитов. Границы роговичного кармана определяли по участкам бесклеточной структуры и дебрису, обладающим различной рефлексивностью и размерами. Изменения в роговице, как правило, регрессировали постепенно.

Через месяц после операции наблюдалась гиперрефлексивность эпителиального слоя, в передней строме – увеличение числа активированных кератоцитов (рис. 2).

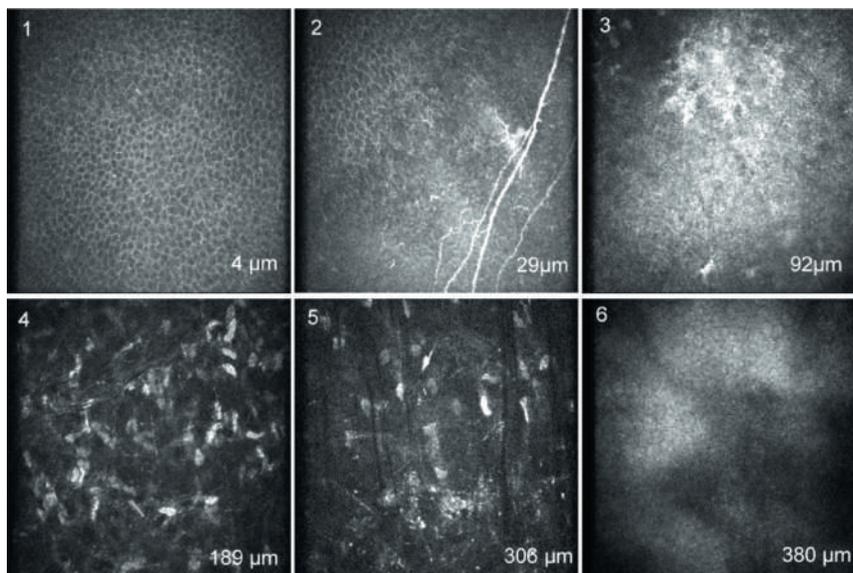
Через 3 месяца после операции сохранялась умеренная гиперэхогенность эпителия, наблюдалась прерывистость субэпителиальных нервов, снижение общей плотности кератоцитов с образованием фиброцеллюлярной сети с наличием бесклеточных зон в виде ячеек, имеющих характерный вид «сот», что свидетельствовало об апоптозе кератоцитов. В ранние сроки после операции отмечали развитие фибробластической реакции вокруг кольца [18, 19].

Через 6 месяцев сохранялись явления эпителиопатии. Нервы ча-

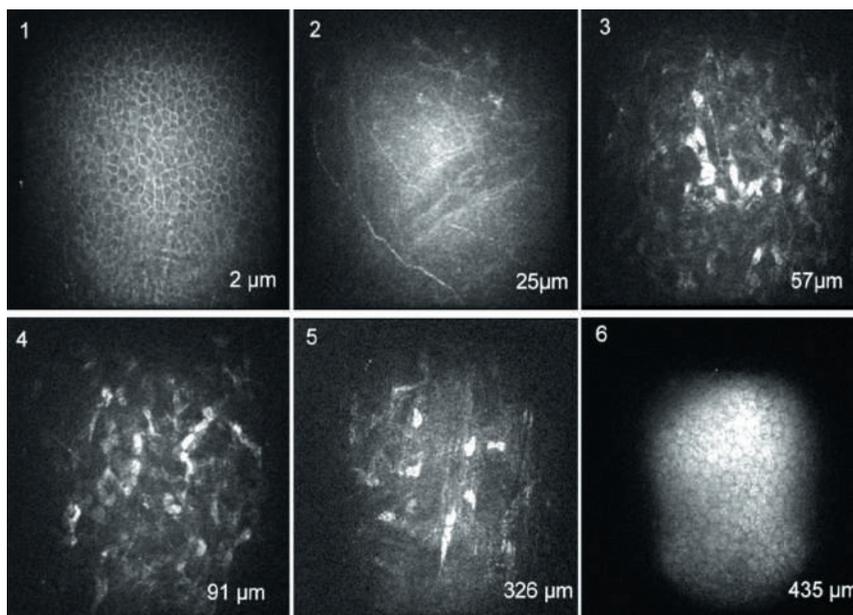
стично восстановились, но не достигли предоперационной толщины, что согласуется с исследованиями G.D. Kymionis et al. [20].

Были отмечены уменьшение стромального отека, наличие единичных высокоотражающих кератоцитов (рис. 3). На глубине формирования кармана 300 мкм отмечали нежную фиброзную ткань в виде микрозон с высокой отражательной способностью, а также скопление кератоцитов.

Хейз проявлялся как гиперплотность внеклеточной ткани, которая



**Рис. 4.** Конфокальная микроскопия роговицы пациента А. Кератоконус III ст. через 12 месяцев после имплантации ИСК + СХЛ (Ув. х 300): 1 – умеренный полиморфизм эпителиоцитов; 2 – субэпителиальные нервные волокна, ориентированные продольно в виде ярко рефлексивных линий; 3 – высокозохогенной структуры разной выраженности, кератоциты не определяются, что свидетельствует о возможном фиброзе; 4 – кератоциты неправильной формы; 5 – в месте формирования стромального кармана включения, складчатость стромы в виде продольно и поперечно направленных линий; 6 – полигональные клетки эндотелия с четкими границами



**Рис. 5.** Конфокальная микроскопия роговицы пациента А. Кератоконус III ст. через 36 месяцев после ИСК + СХЛ (Ув. х 300): 1 – умеренный полиморфизм эпителиоцитов; 2 – повышенный отражательный рефлекс с боуеновой мембраны, субэпителиальные нервные волокна, ориентированные продольно, неравномерный рефлекс с субэпителиальных нервных волокон; 3 – в передней строме умеренная ячеистая структура, хаотичное расположение кератоцитов; 4 – дезориентация кератоцитов, неравномерный рефлекс; 5 – складчатость стромы в виде продольно и поперечно направленных линий; 6 – эндотелий без особенностей.

разрешалась в течение 6–12 месяцев. Не представлялось возможным оценить место расположения демаркационной линии, являющейся маркером эффективности процедуры СХЛ (поскольку стромальный карман был сформирован на глубине 300 мкм). Глубина апоптоза составляла в среднем 237–302 мкм.

Через 12–36 месяцев определяли признаки гомогенизации стромы в виде нарушения архитектоники волокнистых фибриллярных структур, образование микрострий, уменьше-

ние количества кератоцитов, изменение формы, нечеткость и свечение единичных ядер последних. Эти участки постепенно замещались бесструктурной нежной рубцовой тканью, что отмечено нами в 2 случаях. Гомогенизированные изменения роговицы являются одним из патогенетических признаков кератоконуса, на что указывает Г.Б. Егорова и соавт. [5].

Через 1 год после операции отмечено в основном завершение репаративного процесса в роговице

за счет адгезии лоскутов кармана с собственной тканью, восстановления процесса нейротрофики и всех анатомических составляющих оптической оболочки.

В отдаленные сроки на границе сформированного кармана наблюдали высокоотражающие точки и линии, различные по яркости (рис. 4, 5).

Среднее (SD) исходное количество эндотелиальных клеток составило  $2791,2 \pm 58$  клеток/мм<sup>2</sup>, через 36 месяцев –  $2718 \pm 78$  клеток/мм<sup>2</sup>. Раз-

ница между количеством эндотелиальных клеток до операции и на момент последнего исследования была несущественной ( $p=0,987$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ морфологических изменений в роговице, определяемых методом конфокальной микроскопии, подтверждает безопасность комбинации одномоментной имплантации интрастромального кольца MyoRing и кросслинкинга роговицы при кератоконусе II-III стадии и позволяет проводить динамическое наблюдение изменений структуры роговицы в процессе интрастромальной хирургии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э., Егорова Г.Б., Федоров А.А. Конфокальная микроскопия роговицы. Сообщение 2. Морфологические изменения при кератоконусе. Вестник офтальмологии. 2008; 124.(3): 6-9.
2. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). М.: Изд-во «Офтальмология». 2011. 168 с.
3. Wollensak G. Histological changes in human cornea after cross-linking with riboflavin and ultraviolet A. Acta Ophthalmol. 2010; 88: 17.
4. Медведев И.Б., Евграфов В.Ю., Дергачёва Н.Н. Кросслиндинг: методические подходы и применение в офтальмологии. Офтальмология. 2016; 13(2): 56-61.
5. Егорова Г.Б., Федоров А.А., Новиков И.А. Морфологические изменения при кератоконусе: интерпретация результатов конфокальной микроскопии роговицы. Современные технологии в медицине. 2018; 10(3): 130-138.
6. Hollingsworth J.G., Efron N, Tullo A.B. In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus. Ophthalmic Physiol. Opt. 2005; 25(3): 254-260.
7. Erie J.C. McLaren J.W., Patel S.V. Confocal microscopy in ophthalmology. Am. J. Ophthalmol. 2009; 148(5): 639-646.
8. Daxer A., Mahmoud H.A., Venkateswaran R.S. Corneal crosslinking and visual rehabilitation in keratoconus in one session without epithelial debridement: new technique. Cornea. 2010; 29(10): 1176-1179.
9. Bikbova G., Kazakbaeva G., Bikbov M., Usubov E. Complete corneal ring (MyoRing) implantation versus MyoRing implantation combined with corneal collagen crosslinking for keratoconus: 3-year follow-up. International ophthalmology. 2017; 37(3): 1285-1293.
10. Казакбаева Г.М. Сравнительные результаты имплантации роговичного кольца Myoring и сочетанного применения имплантации Myoring с кросслинкингом роговицы у пациентов с кератоконусом. Офтальмология. 2019; 16(S1): 85-90.
11. Бикбов М.М., Усубов Э.Л., Казакбаева Г.М., Оганисян Г.М. Коррекция остаточной аметропии имплантацией роговичных колец после интрастромальных сегментов у пациентов с кератоконусом. Клинические случаи. Точка зрения. Восток - Запад. 2015; 1: 35-37.
12. Hashemi H., Heydarian S., Hooshmand E. et al. The Prevalence and Risk Factors for Keratoconus: A Systematic Review and Meta Analysis. Cornea. 2020; 39: 263-270.
13. Nobari S., Villena C., Jadidi K. MyoRing implantation alone versus corneal collagen crosslinking following. MyoRing implantation for management of keratoconus: 1-year follow-up. Acta Med. Mediterr. 2016; 32: 1077.
14. Benoist d'Azy C. B. Pereira, F. Chiambaretta, F. Dutheil Efficacy of Different Procedures of Intra-Corneal Ring Segment Implantation in Keratoconus: a Systematic Review and Meta-Analysis. Transl. Vis. Sci. Technol. 2019; 11; 8(3): 38.
15. Mohammadpour M., Masoumi A., Dehghan M.J. et al. MyoRing Implantation with and without Corneal Collagen Crosslinking for the Management of Keratoconus. Ophthalmic Vis. Res. 2020; 154(4): 486-492.
16. Sykakis E., Carley F., Irion L. An in depth analysis of histopathological characteristics found in keratoconus. Pathology. 2012; 44(3): 234-239.
17. Hollingsworth J.G., Efron N., Tullo A.B. In vivo corneal confocal microscopy in keratoconus. Ophthalmic Physiol. Opt. 2005; 25(3): 254-260.
18. Jordan C., Patel D.V., Abeysekera N., McGhee C.N. In vivo confocal microscopy analyses of corneal microstructural changes in a prospective study of collagen crosslinking in keratoconus. Ophthalmology. 2014; 121(2): 469-474.
19. Siatiri H., Jabbarvand M., Mohammadpour M. Confocal biomicroscopic changes of the corneal layers following femtosecond laser-assisted MyoRing implantation in keratoconus. J. Curr. Ophthalmol. 2016; 29(3): 182-188.
20. Kymionis G.D., Grentzelos M.A., Plaka A.D. Correlation of the Corneal Collagen Cross-Linking Demarcation Line Using Confocal Microscopy and Anterior Segment Optical Coherence Tomography in Keratoconic Patients. American journal of ophthalmology. 2014; 157(1): 110-115.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-26-31>

## Оптическая когерентная томография и оптическая когерентная томография-ангиография в определении прогрессирования глаукомы

Н.И. Курышева, А.Д. Никитина

ФГБУ ГНЦ РФ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить роль оптической когерентной томографии и ОКТ-ангиографии (ОКТА) в определении прогрессирования первичной глаукомы.

**Материал и методы.** В проспективном наблюдении с 2015 по 2019 годы за 128 больными с начальной стадией первичной глаукомы (128 глаз) было выполнено исследование полей зрения не менее 6 раз: стандартная автоматизированная периметрия (САП) и спектральная ОКТ (СОКТ) у каждого больного, в течение последнего года наблюдения применялась также ОКТА. Для определения прогрессирования заболевания проводили анализ событий и тенденции на периметре Humphrey. Оценивали факт и скорость истончение слоя нервных волокон сетчатки (СНВС) и ее ганглиозного комплекса (ГКС). Если они имели тенденцию значительного ( $p < 0,05$ ) истончения со временем, то глаз классифицировался как имеющий СОКТ-прогрессию. Учитывали также показатели роговично-компенсированного ВГД: минимальное (ВГД мин.) и пиковое (ВГД макс.).

**Результаты.** Прогрессирование глаукомы было выявлено в 79 глазах. Изолированное применение САП позволяло выявить прогрессирование только в 2,3% случаев, СОКТ – в 37,5%, из них изолированная оценка ГКС – в 7,8%, а СНВС – в 5,5%. Сочетанная морфофункциональная оценка в динамике повышала возможность выявления прогрессии до 61,7%.

Прогрессирование было связано с исходной степенью глаукомного повреждения: для периметрического индекса PSD  $p=0,025$ , для объема фокальных потерь ГКС  $p=0,024$ , а также уровнем минимального ВГД ( $p=0,04$ ). У всех больных с прогрессированием было отмечено снижение плотности капиллярной сети в перипапиллярной сетчатке и в парафовеа.

**Заключение.** СОКТ играет важную роль в выявлении прогрессирования глаукомы. Сочетанная морфофункциональная оценка в динамике позволяет выявить прогрессирование более чем у половины больных. Прогрессирование ассоциировано с исходной степенью глаукомного поражения и недостаточным снижением ВГД в процессе лечения, сопровождаемая во всех случаях ухудшением ретикулярной микроциркуляции.

**Ключевые слова:** первичная глаукома, прогрессирование глаукомы, оптическая когерентная томография, ОКТ-ангиография, ВГД. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:26–31.

### ABSTRACT

## Optical coherence tomography and optical coherence tomography-angiography in determining the progression of glaucoma

N.I. Kuryshcheva, A.D. Nikitina

Burnasyan Federal Medical Biophysical Center Of Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow

**Purpose.** To study the role of optical coherence tomography (OCT) and OCT angiography (OCTA) in the detection of the primary glaucoma progression.

**Material and methods.** The prospective study of 128 patients with primary glaucoma (128 eyes), conducted from 2015 to 2019, included at least 6 standard automated perimetry (SAP) and spectral-domain OCT (SD-OCT) examinations in each patient; OCTA was also used during the last year of observation. To determine the disease progression, the trend and event analysis using the Humphrey Field Analyzer was performed. The fact and rate of thinning of the retinal nerve fiber layer (RNFL) and its ganglion cell complex (GCC) were evaluated. If they had a trend of significant ( $p < 0,05$ ) thinning, the eye was classified as having the SD-OCT progression. The values of

corneal-compensated IOP were also considered: minimal (IOPmin) and peak (IOPmax).

**Results.** Glaucoma progression was detected in 79 eyes. The isolated use of SAP allows detecting the progression only in 2.3% cases, SD-OCT – in 37.5%, among them the isolated assessment of GCC amounted to 7.8%, and RNFL – to 5.5%. The complex dynamic morphological and functional assessment increased the possibility of progression detection up to 61.7%.

Progression was related to the stage of glaucoma damage at the moment of diagnosis: for the perimetry index PSD  $p=0,025$ , for the focal loss volume of GCC  $p=0,024$ , as well as with the level of minimal IOP ( $p=0,04$ ). All patients with progression have shown the vessel density decrease in the peripapillary retina and parafovea.

**Conclusion.** SD-OCT plays an important role in detecting the progression of glaucoma. The complex dynamic morphological and functional assessment allows detecting the progression in over half of patients. Progression is associated with the initial stage of glaucoma and

an insufficient IOP decrease during treatment, accompanied by retinal microcirculation deterioration.

**Key words:** *primary, glaucoma progression, optical coherence tomography, OCT-angiography, IOP.* ■

Point of View. East – West. 2021;1:26–31.

Раннее выявление прогрессирования глаукомы в определенной мере является гарантией более успешного ее лечения, поскольку позволяет своевременно изменить его тактику. На протяжении многих лет определение прогрессирования глаукомы осуществлялось методом стандартной автоматизированной периметрии (САП) [1]. Однако в начальную стадию заболевания изменения в полях зрения существенно отстают от структурных потерь, характеризуясь, кроме того, значительным процентом ложно-положительных результатов [2]. В этой связи в выявлении прогрессирования важную роль приобретает спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ), которая несет важную информацию о прогрессирующей потере аксонов ганглиозных клеток сетчатки (ГКС). Истончение слоя нервных волокон (СНВС) перипапиллярной сетчатки рассматривают как предиктор потери зрительных функций [3]. Другой, не менее важной зоной для мониторинга глаукомы, является макула, во внутренних слоях которой находится максимальная концентрация ГКС [4]. СОКТ, однако, также не лишена ограничений, характеризуясь возможностью артефактов, наличия ложно-положительных ответов, а также зависимостью от рефракции глаза [5]. В этой связи в последние время в литературе активно обсуждается возможность применения в мониторинге глаукомы нового метода исследования – ОКТ-ангиографии (ОКТА) [6]. Следует понимать, что для каждой стадии глаукомы преимущества имеет тот или иной метод, поэтому поиск наиболее эффективного их сочетания является приоритетом современных исследований в диагностике глаукомы.

## ЦЕЛЬ

Изучить роль оптической когерентной томографии и ОКТ-ангиографии в определении прогрессирования первичной глаукомы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

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

Набор пациентов для этого исследования осуществлялся с июня по ноябрь 2015 г. Из 500 больных были отобраны 128 больных с начальной стадией заболевания, которые соответствовали критериям включения и имели не менее 6 исследуемых полей зрения за период наблюдения. Остальные 372 были исключены либо по причине недостаточного количества тестов периметрии, либо при недостаточном качестве/количестве сканирования на ОКТ. 112 больных перенесли фактоэмульсификацию катаракты или антиглаукомные операции, что также было критерием исключения. Далее больные далее наблюдались по декабрь 2019 г.

Диагноз «глаукома» устанавливался на основе данных офтальмоскопии при выявлении глаукомной оптической нейропатии (ГОН), определяемой как сужение нейроретинального ободка с вертикальным ЭДЗН > 0,7 и/или с асимметрией вертикальной ЭДЗН > 0,2 и дефектов поля зрения, указывающих на

наличие глаукомы, или же на основе комбинации всех вышеупомянутых признаков. Результаты поля зрения SAP 24-2 принимали как выходящие за пределы нормы, если параметр «стандартное отклонение» (PSD) имел  $P < 5\%$  или результат глаукомного гемиполярного теста детерминировался, как «вне нормальных пределов».

Критериями исключения являлись: сопутствующая офтальмопатология, недостаточно прозрачные оптические среды глаза, отсутствие устойчивой фиксации, медикаментозный миоз, сферозэквивалент  $\pm 6,0$  дптр., астигматизм  $\pm 2,0$  дптр, хирургические операции на органе зрения, включая антиглаукомные и фактоэмульсификацию катаракты, наличие хронических системных аутоиммунных заболеваний, сахарного диабета, болезни Паркинсона, Альцгеймера, деменции, хронических системных заболеваний, требующих прием системных глюкокортикоидов, а также другой сопутствующей офтальмопатологии.

Тонометрия на всех этапах проводилась в одно и то же время: с 10.00 до 12.00 методом тонометрии с помощью анализатора биомеханических свойств глаза (Ocular Response Analyzer, ORA, Reichert, USA). Определяли исходное внутриглазное давление (исх. ВГД), его наблюдения максимальное (макс. ВГД) и минимальное (мин. ВГД) за весь период наблюдения.

Всем больным на последнем году наблюдения выполняли ОКТ-ангиографию по методу, описанному ранее [7] на ОКТ-томографе с функцией ангиографии (Avanti, Optovue Inc., Fremont, CA, USA): AngioVue OCTA software revision 2016.1.0.26.

Определение скорости прогрессирования ГОН осуществлялось на основе программного обеспечения

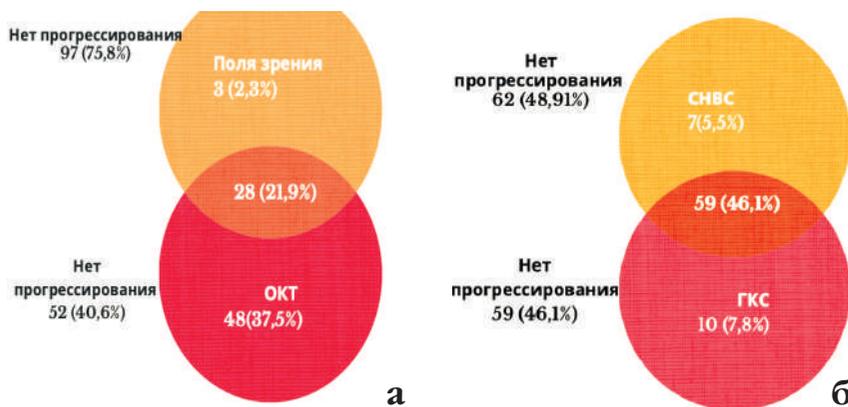


Рис. 1. Диаграмма Венна, демонстрирующая распределение количества случаев выявления прогрессирования ПЗУГ и ПОУГ по данным САП и ОКТ (а) и отдельно для ОКТ – по анализу СНВС и ГКС (б)

Guided Progression Analysis (GPA) анализатора поля зрения Humphrey II по индексу поля зрения (VFI) или периметрическому индексу MD, а также точечный анализ событий [8]. Уровни вероятности считались статистически значимыми, когда значение  $p$  было меньше 0,05 для наклона всей области 24-2. Для расчета средних показателей прогрессии отбирались только достоверные значения. САП проводили каждые 6 месяцев. Конечная точка, соответствующая заключению «прогрессирование», определялась, когда или анализ события, или анализ тенденции указывал на значительную степень прогрессии.

Слой нервных волокон сетчатки (СНВС) и слой ганглиозных клеток сетчатки (ГКС) анализировали на спектральном томографе FD-OCT (RTVue, Optovue, Inc., Fremont, CA, USA). При каждом посещении проводили три сканирования слоя ГКС и ДЗН. Для анализа отбирались только сканы ДЗН и сканы ГКС с индексом уровня сигнала (SSI) выше 45.

С помощью автоматизированного программного обеспечения Optovue получали карту толщины ГКС диаметром 6 мм с центром в области 0,75 мм темпорально от фoveальной области. Перипапиллярный СНВС измерялся с использованием протоколов ONH и 3D Disc. Программное обеспечение RTVue (версия 6.12) использовалось для обеспечения следующих измерений, полученных на основе изображений ОКТ: средней толщины слоя ГКС и средней толщины СНВС. Оба эти параметра исполь-

зовали для отслеживания структурных изменений, по которым судили о прогрессировании ГОН. При каждом посещении выявлялась серия параметров, начиная от исходной и заканчивая текущим посещением. Прогрессирование отмечалось тогда, когда наблюдался значительный ( $p < 0.05$ ) отрицательный наклон графика толщины СНВС или ГКС (тенденция к истончению). В дальнейшем анализе учитывали данные о выявлении прогрессирования отдельно по СНВС, по ГКС, а также – обоими методами СОКТ, что продемонстрировано на рис. 1.

### Статистическая обработка данных

Для сравнения двух независимых групп по одному признаку использовался обобщенный критерий ранговых сумм Уилкоксона–Манна–Уитни и критерий хи-квадрат Пирсона. Двусторонний критерий суммы рангов Вилкоксона (критерий Уилкоксона–Манна–Уитни) использовался для сравнения глаз с прогрессированием с глазами без прогрессирования. Данные представлены в виде  $mean \pm SD$ . Показатели со значением  $P\text{-value} < 0,05$  считались статистически значимыми. Статистический анализ проводили с помощью статистического пакета SPSS версии 16 for Windows.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клиническая характеристика больных приведена в таблице 1.

Изолированное применение САП позволяло выявить прогрессирование только в 2,3% случаев, СОКТ – в 37,5%, из них изолированная оценка ГКС – в 7,8%, а СНВС – в 5,5%. Сочетанная морфофункциональная оценка в динамике повышала возможность выявления прогрессии до 61,7%. Эти данные совпадают с литературными, согласно которым, СОКТ позволяет раньше и точнее определить прогрессирование глаукомы в начальную стадию заболевания по сравнению с периметрией [2]. Следует обратить внимание на тот факт, что в оценке прогрессирования методом СОКТ используются несколько структурных характеристик, главными из которых являются средняя толщина СНВС и ганглиозного слоя сетчатки (в настоящем исследовании под последним понимали комплекс, состоящий из тел ганглиозных клеток, из аксонов и дендритов).

Согласно литературным данным, прогрессирование истончения слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя предшествует прогрессированию перипапиллярного СНВС у пациентов с глаукомой низкого давления, тогда как у пациентов с более высоким исходным ВГД в первую очередь отмечалось прогрессирование, выявляемое по истончению перипапиллярного СНВС [9]. В то же время во многих исследованиях сообщалось, что ранние повреждения перипапиллярного СНВС в нижнем и верхнем квадрантах часто связаны с начальными изменениями слоя ГКС, находящимися по большей части в нижнем височном и верхнем височном секторах макулы [10, 11]. В других исследованиях было показано, что параметры слоя ГКС имеют схожую диагностическую точность по сравнению с параметрами перипапиллярного СНВС при выявлении ранней глаукомы [12]. Принято считать, что СОКТ может быть полезной только при препериметрической глаукоме, когда толщина СНВС имеет большую чувствительность, чем анализ поля зрения, но это не относится к более продвинутой стадиям заболевания [4, 13]. Результаты настоящего исследования показали, что при сравнении групп пациентов с прогрессированием глаукомы, выявляе-

Таблица 1

**Клиническая характеристика больных**

Параметры	Прогрессирование определено (79 глаз)	Прогрессирование не выявлено (49 глаз)	p
Возраст, годы	67,23±6,43	65,33±5,42	0,33
MD исходное, Дб	-1,63±1,01	-1,44±1,13	0,78
PSD исходное, Дб	2,16±1,17	1,18±0,43	0,025
Центральная толщина роговицы, мкм	554,11±27,20	548,24±17,11	0,61
СНВС, мкм	94,37±7,19	93,52±8,33	0,92
ГКС, мкм	85,23±11,13	87,06±8,11	0,32
FLV, %	2,63±2,14	1,93±1,71	0,024
GLV, %	11,12±6,24	8,14±5,52	0,05
Передне-задняя ось, мм	23,06±0,77	23,82±0,19	0,85
Исходное ВГД, мм рт. ст.	21,14±2,02	21,14±4,53	0,82
ВГД максимальное, мм рт. ст.	22,14±1,16	22,14±2,34	0,71
ВГД минимальное, мм рт. ст.	16,31±1,43	15,61±2,33	0,04
Среднее количество гипотензивных капель	1,22±0,63	1,12±0,72	0,432

Примечание: P – показатель по обобщенному критерию ранговых сумм Уилкоксона-Манна-Уитни и критерию хи-квадрат Пирсона; ГКС – ганглиозный комплекс сетчатки; MD – среднее отклонение; PSD – паттерн стандартное отклонение; СНВС – слой нервных волокон сетчатки; ВГД – внутриглазное давление; FLV ( focal loss volume) – объем фокальных потерь ганглиозного комплекса сетчатки (ГКС); GLV (global loss volume) – объем глобальных потерь ГКС.

Таблица 2

**Скорость изменения структурных параметров в группах с прогрессированием ГОН и без прогрессирования**

Параметры	Есть прогрессия	Нет прогрессии	p-value
ROP1, $\mu\text{m}/\text{year}$	-2,28±1,2	0,48±0,3	0,003
ROP2, $\mu\text{m}/\text{year}$	-6,4±1,1	-0,83±0,9	0,004
ROP3	-3,9±0,6	-0,6±0,3	0,0009
VD перипапиллярной сетчатки	-5,1±0,8	-1,3±1,1	0,03
VD disk WI (disk+peripapillary) (%/year)	1,85±1,2	1,03 ±0,7	0,04
VD macula superf. WI (fovea+parafovea) (%/year)			

Примечание: ROP1 – rate of progression (скорость прогрессирования (истончения) слоя нервных волокон) в мкм/год; ROP2 – rate of progression infer – hemi (скорость истончения слоя нервных волокон в нижней гемисфере) в мкм/год; ROP3 – rate of progression (скорость прогрессирования (истончения) ГКС) в мкм/год; RNFL – слой нервных волокон сетчатки (СНВС); ГКС – ганглиозный комплекс сетчатки; VD – плотность капиллярной сети; WI – whole image.

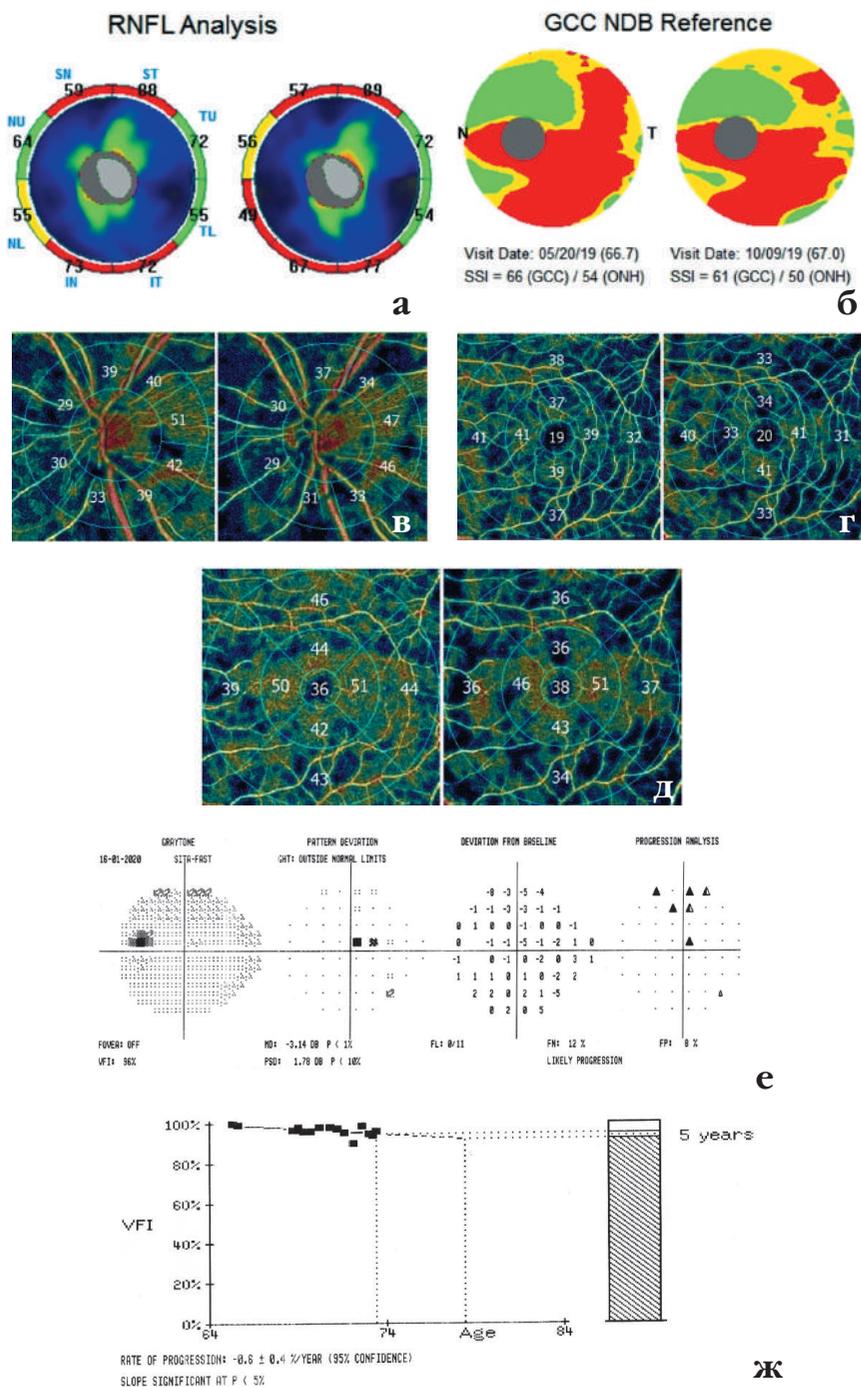
мом по данным САП, и без него показатели скорости структурных потерь достоверно отличались, независимо от того, характеризовали они скорость истончения СНВС или ГКС (табл. 2). Это подчеркивает важность комплексного подхода в использовании СОКТ при оценке прогрессирования начальной стадии глаукомы. Вместе с тем, обра-

щает на себя внимание особенно значительная скорость истончения СНВС в нижней гемисфере, как наиболее чувствительной к глаукомному поражению и его прогрессированию (табл. 2).

Прогрессирование глаукомы было связано с исходной степенью глаукомного повреждения: отличие между группой с прогрессировани-

ем и без него составили для периметрического индекса PSD  $p=0,025$ , для объема фокальных потерь ГКС  $p=0,024$ . Также была установлена корреляция между скоростью истончения СНВС (Rop2) и уровнем минимального ВГД ( $p=0,04$ ).

Эти данные совпадают с литературными и указывают на значимость снижения ВГД для стабилиза-



**Рис. 2.** Пример прогрессирования глаукомы у пациента с начальной стадией заболевания: Nerve Fiber ONH/GCC change analysis – протоколы изменений толщины СНВС (а) и ГКС (б); в – карта плотности капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке (HD Angio Disk) в динамике; г, д – карта плотности капиллярной сети в фовеа и парафовеа (Angio Retina) в динамике соответственно для поверхностного (superficial) и глубокого (deep) сосудистого сплетения; е, ж – протоколы GPA Humphrey – анализ событий и тренда соответственно

ции глаукомного процесса [1]. Следует подчеркнуть, что минимальные значения ВГД в группе с прогрессированием заболевания составили  $16,31 \pm 1,43$  мм рт. ст. (табл. 1). На

первый взгляд, это ВГД не представляется повышенным и в подавляющем большинстве случаев не вызывает тревоги у офтальмолога, не побуждая его к пересмотру гипотен-

зивного режима. Тем не менее, как показывают результаты настоящего исследования, заболевание у пациентов прогрессировало, и скорость этой прогрессии коррелировала со значениями минимального офтальмотонуса. Этот факт подчеркивает необходимость своевременного выявления прогрессирования, независимо от уровня ВГД.

В настоящем исследовании у ряда пациентов (50 глаз) на заключительных этапах наблюдения была выполнена ОКТ-ангиография не менее трех раз, что позволило провести тренд-анализ плотности капиллярной сети в ДЗН и перипапиллярной сетчатке (Whole Image Vessel Density Disc, WI VD Disc) и во внутренних слоях макулы в фовеальной и парафовеальной области в поверхностном и глубоком сосудистых сплетениях (рис. 2). Результаты показали различие в скорости потери плотности капиллярной сети (VD) у больных с прогрессирующим и стабильным течением (табл. 2).

Следует подчеркнуть, что отрицательный тренд VD как в перипапиллярной, так и парафовеальной сетчатке удавалось определить во всех глазах с прогрессирующим течением. В качестве примера приводятся данные пациента 72 лет с медленно прогрессирующим течением глаукомы. Об этом свидетельствуют данные периметрии, полученные за 4 года наблюдения (рис. 2 е, ж). Данные ОКТ и ОКТ-А, выполненные на одном томографе в период с мая 2019 г. по октябрь 2020 г., демонстрируют истончение толщины перипапиллярной сетчатки (а), относительно стабильное состояние ГКС (б) и прогрессирующую потерю капиллярной сети как в ДЗН и перипапиллярной сетчатке (в), так и в парафовеа в поверхностном (г) и глубоком сосудистых сплетениях (д). Заметно, что потеря капиллярной сети в нижневисочном секторе перипапиллярной сетчатки составляет 6% в год, а в глубоком сосудистом плексусе парафовеа – 6,8% в год. Следует подчеркнуть, что указанные зоны обеднения микроциркуляторного русла соответствуют области истончения СНВС и ГКС, а также локализации дефектов поля зрения в верхней гемисфере и дефекту в парацентральной зоне (е).

Роль ОКТ-А в мониторинге прогрессирования глаукомы на всех стадиях заболевания все еще остается неопределенной. Kim H.S. и его коллеги сообщали, что ОКТ-А характеризуется более широким динамическим диапазоном, чем поле зрения и структурная ОКТ. Следовательно, она может эффективно использоваться для выявления прогрессирования при тяжелых формах глаукомы, когда САП и СОКТ ограничены высокой изменчивостью между тестом и повторным тестом [14].

Вместе с тем, в настоящее время отсутствуют долгосрочные исследования, изучающие роль ОКТ-А в мониторинге глаукомы. Вопрос о том, являются ли сосудистые изменения диска зрительного нерва или макулы причиной или следствием глаукомного поражения, остается открытым. Тот факт, что сосудистые аномалии, обнаруженные с помощью ОКТ-А, напоминают по форме и расположению дефекты макулярного слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя и перипапиллярного СНВС, позволяет предположить, что плотность сосудов снижается вследствие потери нервной ткани, а не наоборот [14]. Однако для более подробного изучения этого вопроса необходимо провести дальнейшие исследования самой ранней стадии заболевания с использованием ОКТ и ОКТ-А. Это, безусловно, обеспечит более широкое понимание патогенеза глаукомы и его сосудистого компонента.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование продемонстрировало важную роль спектральной ОКТ в выявлении про-

грессирования начальной стадии глаукомы и показало, что сочетанная морфофункциональная оценка в динамике позволяет выявить прогрессирование более, чем у половины больных. Результаты подтвердили тот факт, что прогрессирование ассоциировано с исходной степенью глаукомного поражения и недостаточным снижением ВГД в процессе лечения. Следует подчеркнуть (и в этом заключается новизна данной работы), что все случаи установленного прогрессирования заболевания сопровождались ухудшением ретикулярной микроциркуляции.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Leske M.C., Heijl A., Hyman L., Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma Trial: design and baseline data. *Ophthalmology*. 1999; 106(11): 2144-2153.
2. Zhang X., Anna Dastiridou A., Francis B. et al Comparison of Glaucoma Progression Detection by Optical Coherence Tomography and Visual Field. *Am. J. Ophthalmol.* 2017; 184: 63-74. doi:10.1016/j.ajo.2017.09.020.
3. Naghizadeh F., Garas A., Vargha P., Hollo G. Detection of early glaucomatous progression with different parameters of the RTVue optical coherence tomograph. *J. Glaucoma*. 2014; 23(4): 195-198.
4. Zhang X., Dastiridou A., Francis B.A. et al. Baseline Fourier-Domain OCT Structural Risk Factors for Visual Field Progression in the Advanced Imaging for Glaucoma Study. *Am. J. Ophthalmol.* 2016; 172: 94-103. doi:10.1016/j.ajo.2016.09.015.
5. Mwanza J.C., Chang R.T., Budenz D.L. et al. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber layer thickness and optic nerve head parameters measured with cirrus HD-OCT in glaucomatous eyes. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51: 5724-5730. doi:10.1167/iovs.10-5222.
6. Ghahari E., Bowd C., Zangwill L.M. et al. Association of macular and circumpapillary microvasculature with visual field sensitivity in advanced glaucoma. *Am. J. Ophthalmol.* 2019; 204: 51-61. doi:10.1016/j.ajo.2019.03.004.
7. Kuryshva N.I., Maslova E.V., Zolnikova I.V. et al. A comparative study of structural, functional and circulatory parameters in glaucoma diagnostics. *PLoS ONE*. 13(8): e0201599. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0201599>
8. Chauhan B. C., Malik R., Shuba L. M., Rafuse P.E., Nicoleta M. T., Artes P. H. Rates of glaucomatous visual field change in a large clinical population. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. 2014;55(5):2885-2892. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-14643>
9. Marshall HN, Andrew NH, Hassall M, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer loss precedes peripapillary retinal nerve fiber layer loss in glaucoma with lower intraocular pressure. *Ophthalmology* 2019; 126: 1119-1130. doi:10.1016/j.opht.2019.03.016.
10. Kim K.E., Park K.H., Yoo B.W. et al. Topographic localization of macular retinal ganglion cell loss associated with localized peripapillary retinal nerve fiber layer defect. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2014; 55: 3501-3508. doi:10.1167/iovs.14-13925.
11. Mwanza J.C., Budenz D.L., Godfrey D.G. et al. Diagnostic performance of optical coherence tomography ganglion cell -inner plexiform layer thickness measurements in early glaucoma. *Ophthalmology* 2014; 121: 849-854. doi:10.1016/j.opht.2013.10.044.
12. Kim HS, Yang H, Lee TH, et al. Diagnostic value of ganglion cell-inner plexiform layer thickness in glaucoma with superior or inferior visual hemifield defects. *J. Glaucoma*. 2016; 25:472-476. doi:10.1097/IJG.0000000000000285.
13. Banegas SA, Anton A, Morilla A, et al. Evaluation of the retinal nerve fiber layer thickness, the mean deviation, and the visual field index in progressive glaucoma. *J. Glaucoma* 2016; 25: e229-e235. doi:10.1097/IJG.0000000000000280.
14. Kim G-N., Lee E.J., Kim H. et al. Dynamic range of the peripapillary retinal vessel density for detecting glaucomatous visual field damage. *Ophthalmology*. 2019; 2: 103-110. doi:10.1016/j.jogla.2018.11.007.
15. Takusagawa H.L., Liu L., Ma K.N. et al. Projection-resolved optical coherence tomography angiography of macular retinal circulation in glaucoma. *Ophthalmology* 2017; 124: 1589-1599. doi:10.1016/j.opht.2017.06.002.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-32-34>

## Имплантиции торических интраокулярных линз с модифицированной маркировкой цилиндрического компонента

И.Ф. Нуриев, О.И. Оренбуркина

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Предложить маркировку торической интраокулярной линзы (ТИОЛ), позволяющую точно определить ее позицию в капсульном мешке во время операции у пациентов с роговичным астигматизмом в условиях узкого ригидного зрачка.

**Материал и методы.** В исследование вошли 19 пациентов (24 глаза) с роговичным астигматизмом от 1,25 до 5,0 дптр. Максимальный срок наблюдения за пациентами после операции – 6 месяцев.

**Результаты.** Средняя некорригированная острота зрения после операции составила  $0,6 \pm 0,21$ , сферический послеоперационный ком-

понент рефракции –  $0,09 \pm 0,81$ , цилиндрический –  $0,25 \pm 0,52$  дптр. За весь период наблюдения после операции отмечались стабильная рефракция и зрительные функции.

**Заключение.** Предложенная усовершенствованная методика разметки линзы позволяет точно определить положение цилиндрического компонента ТИОЛ, обеспечивая правильное положение линзы в условиях узкого ригидного зрачка.

**Ключевые слова:** факоемульсификация катаракты, астигматизм, торические интраокулярные линзы, маркировка. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:32–34.

### ABSTRACT

#### Implantation of toric intraocular lenses with modified marking of the cylindrical component

Nuriev I.F. Orenburkina O.I.

Ufa Eye Research Institute, Ufa

**Purpose.** Is to propose a marking of a toric intraocular lens (TIOL) to accurately determine its position in the capsular bag during surgery in patients with corneal astigmatism in a narrow rigid pupil.

**Material and methods.** The study included 19 patients (24 eyes) with corneal astigmatism from 1.25 to 5.0 diopters. The maximum observation period for patients after surgery is 6 months.

**Results.** The mean uncorrected visual acuity (UVA) after surgery was  $0.6 \pm 0.21$ . The spherical postoperative component of refraction was  $0.09 \pm 0.81$ , the cylindrical component was  $0.25 \pm 0.52$  diopters. During

the entire observation period after surgery, stable refraction and visual functions were noted.

**Conclusion.** The proposed improved lens marking technique makes it possible to accurately determine the position of the cylindrical component of the TIOL, ensuring the correct position of the lens under conditions of a narrow rigid pupil.

**Key words:** cataract phacoemulsification, astigmatism, toric intraocular lenses, marking. ■

Point of View. East – West. 2021;1:32–34.

В структуре пациентов с катарактой роговичный астигматизм свыше 1,0 дптр встречается в 45-50% случаев, при этом степень астигматизма в 1,0-2,0 дптр. выявляется у каждого четвертого пациента, а более 2,0 дптр – у каждого десятого [1-5]. В последние годы увеличилось число пациентов, которым необходима операция по удалению катаракты. По разным причинам операции, особенно у пациентов

старческого возраста, могут протекать с техническими сложностями, обусловленными плотной ядерной катарактой, узким ригидным зрачком, низким уровнем эндотелиальных клеток и др. [6, 7].

Известно, что широкий зрачок значительно облегчает проведение факоемульсификации и позиционирование торической интраокулярной линзы (ТИОЛ). Однако у ряда больных с катарактой отмеча-

ется недостаточный мидриаз из-за сопутствующей патологии (псевдоэксфолиативный синдром, глаукома и др.). Основными требованиями, предъявляемыми к ТИОЛ, являются устранение роговичного астигматизма и необходимость стабильного положения ИОЛ в капсульном мешке. Даже небольшое отклонение цилиндрического меридиана ТИОЛ от рассчитанной оси может привести к значительному снижению ка-

чества астигматической коррекции. Например, отклонение всего в 10 градусов минимизирует потенциальную коррекцию до 35%, что приводит к существенному снижению остроты зрения пациента [8-11].

По данным литературы, ротационная стабильность ТИОЛ AcrySof Toric очень высокая [12-15], что согласуется с нашим собственным опытом имплантации более 3 тысяч ТИОЛ данной модели. Как правило, отклонение от заданной оси происходит интраоперационно и диагностируется уже при послеоперационной рефрактометрии. Данные отклонения можно успешно корректировать с помощью специальных программ (<https://www.astigmatismfix.com>). Также причиной ротационной нестабильности ТИОЛ являются развитие фиброзного процесса в капсульном мешке и фимоз, в результате чего наблюдается смещение линзы. Большинство таких случаев происходит в течение первых трех месяцев после имплантации, но, в целом, частота их незначительна [1-3, 7].

Торические интраокулярные линзы прочно вошли в повседневную практику офтальмохирургов. Однако промышленная разметка ТИОЛ имеет определенные недостатки: затрудненная визуализация меток на глазах с атрофичной радужкой и ригидным зрачком, сложность в проведении точной центровки ИОЛ относительно оптической оси. Разработано большое количество вариантов хирургического расширения зрачка (различные модификации ирис-ректоров, колец и т.д.). Однако у данных методов есть определенные недостатки, такие как травматичность и риск потери эндотелиальных клеток, которых и так немного у пациентов данной возрастной группы. Представленная рядом авторов маркировка обеспечивает определение ротационной стабильности ТИОЛ в капсульном мешке у пациентов с роговичным астигматизмом в условиях ригидного зрачка (Патент РФ № 134049, 2013 г.). В то же время маркировка имеет один существенный недостаток – необходимость выполнения прокола оптической части гидрофобной ТИОЛ, что может отрицательно повлиять на оптические параметры линзы. Все вы-

шесказанное определило цель нашей работы.

## ЦЕЛЬ

Предложить маркировку ТИОЛ, позволяющую точно определить ее позицию в капсульном мешке во время операции у пациентов с роговичным астигматизмом в условиях узкого ригидного зрачка.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

На базе УфНИИ ГБ была разработана и внедрена в клиническую практику полезная модель «Торическая интраокулярная линза с маркировкой при узком ригидном зрачке» (Патент РФ № 191779, от 2019 г.).

В исследование вошли 19 пациентов (24 глаза) с роговичным астигматизмом от 1,25 до 5,0 дптр. Средний возраст пациентов составил 79,7±4,3 лет, среди них было 11 женщин и 8 мужчин. Всем пациентам проведена факэмульсификация катаракты с имплантацией ТИОЛ AcrySof Toric (Alcon, США) и усовершенствованной методикой маркировки линзы. Предлагаемую методику маркировки ТИОЛ используют следующим образом. Во время факэмульсификации осложненной катаракты ось цилиндрического компонента ТИОЛ маркируют с помощью микрошпателя и краски метиленовой синей, которая наносится на оптическую часть линзы, по ходу меток фирмы-производителя. Далее линза имплантируется и устанавливается в заданной оси. В ходе выполнения этапа ирригации и аспирации маркировка удаляется с поверхности линзы. С помощью предложенного метода обеспечивается легкая и простая маркировка ТИОЛ, правильное положение линзы при проведении факэмульсификации катаракты с узким ригидным зрачком.

Всем пациентам до и после операции в сроки 1, 3, 6 месяцев проводили полное офтальмологическое обследование, включавшее визометрию (с определением некорригированной и корригированной остроты зрения – НКОЗ и КОЗ), авторефрактометрию, тонометрию,

биомикроскопию. Срок наблюдения за пациентами составил 6 месяцев.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях операции прошли без осложнений, а послеоперационный период протекал без особенностей. Результаты операций оценивали по достигнутой остроте зрения и рефракции.

За время наблюдения средний угол поворота ТИОЛ во всех прооперированных глазах составил 2,2±2,0 градуса ( $p \leq 0,05$ ). Угол поворота ИОЛ от 1 до 5 градусов наблюдался в 10 глазах (41,7%), причем это было отмечено в первый день после операции. Поворот на 12 градусов имел место в 1 глазу (4,2%), что было обусловлено, на наш взгляд, с фиброзными изменениями капсулы хрусталика. В 13 глазах (54,1%) ротации ИОЛ отмечено не было.

Во всех случаях метка легко визуализировалась во время операции, в т.ч. на глазах с атрофичной радужкой на фоне ригидного зрачка. Разметка была видна на всем протяжении оптической оси ТИОЛ, что позволило провести точную центровку ее относительно оптической оси глаза при узком зрачке.

Послеоперационный сферэквивалент (СЭ) составил в среднем 0,16±0,42D. Нами отмечено повышение НКОЗ и КОЗ, а также снижение цилиндрического компонента рефракции (табл.).

*Клинический пример.* Пациент И., 1940 г.р., госпитализирован в УфНИИ ГБ с диагнозом правого глаза «неполная осложненная катаракта. Роговичный астигматизм». Пациент носит сложные очки с цилиндрическим компонентом, жалуется на низкое зрение. Острота зрения – 0,08, не корригирует.

Общий соматический диагноз «ишемическая болезнь сердца. Стенокардия напряжения, функциональный класс II».

При обследовании пациента выявлены следующие данные авторефрактометрии: sph -0,25 дптр, cyl -2,0 дптр ax 300. Данные кератометрии: K1 – 42,50 дптр, ax-1210, K2 – 44,75 дптр, ax- 310, cyl. – 2,25 дптр. Передне-задняя ось – 23,41 мм. При биомикроскопии обнаружена ригидность зрачка, он был узкий и не

Таблица

## Данные анализируемых групп до- и после оперативного лечения

Анализируемые показатели	До операции	После операции
Sph. (D)	-2,50±6,40 (-11,25 до +3,25)	0,09±0,81 (-1,25 до +1,25) *
Cyl. (D)	-3,25±1,62 (-6,00 до -0,75)	-0,25±0,52 (-0,75 до +0,25) *
НК03	0,1±0,40 (от 0,01 до 0,4)	0,6±0,21 (0,5 до 1,0) *
КОЗ	0,3±0,25 (0,1 до 0,5)	0,8±0,23 (0,7 до 1,0) *

Примечание: \* различие по сравнению с дооперационными данными статистически достоверно ( $p < 0,05$ )



Рис. 1. Маркировка ТИОЛ в оптической части под микроскопом с использованием микроплателя и окраски метиленовым синим

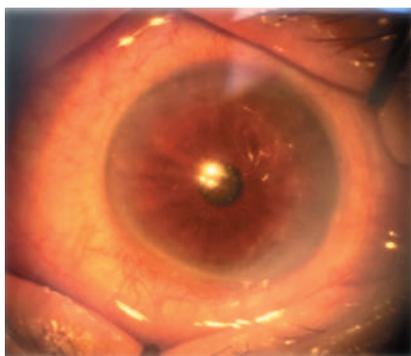


Рис. 2. Центровка ТИОЛ по заданной оси

расширялся при повторных закапываниях мидриатиков.

Данному пациенту была запланирована факоэмульсификация осложненной катаракты с имплантацией ТИОЛ. В ходе операции произведена дополнительная маркировка ТИОЛ в оптической части под микроскопом с использованием микро-

плателя и окраски метиленовым синим (рис. 1). ТИОЛ имплантирована в капсульный мешок, произведена центровка по заданной оси (рис. 2). Осложнений в послеоперационном периоде не наблюдали. Через 1, 3 и 6 месяцев острота зрения составила 1,0.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная усовершенствованная методика разметки линзы позволяет точно определить положение цилиндрического компонента ТИОЛ, обеспечивая правильное ее положение в условиях узкого ригидного зрачка. Высокая ротационная стабильность положения линзы (средний угол поворота в течение 12 месяцев составил  $2,2 \pm 2,0$  градуса) позволяет обеспечить оптимальную остроту зрения.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Замыров А.А., Шардакова Ю.В. Отдаленные результаты имплантации сфероторических интраокулярных линз Rayner T-flex у пациентов с роговичным астигматизмом. Современные технологии в офтальмологии. 2016;5: 141-143.
2. Юсеф Ю.Н. и др. Расчет оптической силы интраокулярных линз в нестандартных клинических ситуациях. Вестник офтальмологии. 2013; 5: 62-66.
3. Geggel H.S. Intraocular lens power selection after radial keratotomy: topography, manual, and IOLMasterkeratometry results using Haigis formulas. Ophthalmology. 2015; 5: 897-902.
4. Bikbov M.M., Kazakbaeva G.M., Gilmanshin T.R. et al. Prevalence and associated factors of cataract and cataract-related blindness in the Russian Ural eye and medical study. Scientific Reports. 2020; 10(1): 18157.

5. Бикбов М.М., Оренбуркина О.И., Усубов Э.Л., Нуриев И.Ф. Интраокулярная коррекция аметропии при кератоконусе. Вестник офтальмологии. 2020; 136(5): 123-128.

6. Бикбов М.М. и др. Применение фемтолазер-ассистированной ультразвуковой факоэмульсификации при плотных катарактах. Современные технологии в офтальмологии. 2017;7: 15-18.

7. Pahor D., Gracner T. Kataraktoperation bei Menschen im hohen Alter. Klin. Monatsbl. Augenheilk. 2020; 8:938-942.

8. Chang D.F. Comparative rotational stability of single-piece open-loop acrylic and plate-haptic silicone toric intraocular lenses. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2008; 11:1842-1847.

9. Kim M.H., Chung T.Y., Chung E.S. Long-term efficacy and rotational stability of AcrySoftoric intraocular lens implantation in cataract surgery. Korean Journal of ophthalmology. 2010; 4:207-212.

10. Rozema J.J. et al. Changes in rotation after implantation of a bag-in-the-lens intraocular lens. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2009; 8:1385-1388.

11. Visser N., Bauer N.J.C., Nuijts R.M. Toric intraocular lenses: historical overview, patient selection, IOL calculation, surgical techniques, clinical outcomes, and complications. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2013; 4: 624-637.

12. Сенченко Н.Я., Розанова О.И., Шатурова М.А. и др. Оптимизация расчета оптической силы торической ИОЛ у пациентов с катарактой и измененной топографией роговицы. Офтальмохирургия. 2016; 1: 6-13.

13. Хрипун К.В. Хирургическая коррекция астигматизма во время и после экстракции катаракты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук М., 2016.

14. Юсеф Ю.Н. и др. Современные методы коррекции астигматизма в хирургии катаракты. Вестник офтальмологии. 2014;1: 91-95.

15. Bauer N.J.C. et al. Astigmatism management in cataract surgery with the AcrySoftoric intraocular lens. Journal of Cataract & Refractive Surgery. 2008; 9: 1483-1488.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-35-38>

## Кросслинкинг роговицы излучением эксимерного лазера на аргон-фторе

И.М. Корниловский

ФГБУ «Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова» Минздрава России, Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Обосновать целесообразность применения абляционных и субабляционных плотностей энергии эксимерного лазера на аргон-фторе для кросслинкинга роговицы.

**Материал и методы.** В сроки от 1 месяца до 6 лет были проанализированы результаты более 500 фоторефракционных и фототерапевтических операций с насыщением роговицы рибофлавином и эффектом кросслинкинга. Для активации рибофлавина использовалось вторичное излучение, индуцированное при применении абляционных и субабляционных плотностей энергии эксимерного лазера на аргон-фторе. Для объективной оценки эффекта эксимерлазерного кросслинкинга применялись методики компьютерной кератотопографии, aberrometry, оптической когерентной томографии и денситометрии.

**Результаты.** Клинические наблюдения показали, что в большинстве случаев при фоторефракционной хирургии роговицы для профилактики кератоктазий достаточным является проведение абляции после насыщения стромы роговицы 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина в течение 3-10 минут в зависимости от степени аметропии и объема удаляемой ткани. Это обеспечивало фотопротекторную защиту глубже расположенных структур стромы от негативного влияния индуцированного абляцией вторичного излучения.

В то же время, по завершению абляции вторичное излучение инициировало эффект кросслинкинга в прилежащих слоях, которое не нарушало эластичные свойства роговицы. В ряде случаев эффект кросслинкинга был усилен путем дополнительного воздействия плотностями энергии ниже порога абляции и формирования на абляционной поверхности Боуменоподобной мембранной структуры. При кератоконусе и патологии роговицы, без и в сочетании с кератоктазией, применялась технология лечебного кросслинкинга. Данная технология предусматривала насыщение стромы 0,1%-м или 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина и его активацию субабляционными плотностями энергии излучения эксимерного лазера на аргон-фторе. При лечебном кроссликинге по данным ОКТ и денситометрии были выявлены все классические признаки традиционно роговичного кросслинкинга.

**Заключение.** Излучение эксимерного лазера на аргон-фторе с применением абляционных плотностей энергии в импульсе может быть рекомендовано для профилактического кросслинкинга во всех случаях истончения роговицы при фоторефракционных операциях, в то время как применение плотностей энергии ниже порога абляции позволяет реализовать лечебный кросслинкинг при кератоконусе и эктазиях роговицы различной этиологии.

**Ключевые слова:** эксимерлазерный кросслинкинг, роговица, кератоконус, фоторефракционная абляция, рибофлавин. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:35–38.

### ABSTRACT

#### Corneal crosslinking by an argon-fluorine excimer laser

I.M. Kornilovskiy

National Medical and Surgical Center. N.I. Pirogov, Moscow

**Purpose.** To substantiate the expediency of using ablative and subablative energy densities of an argon-fluorine excimer laser for corneal crosslinking.

**Material and methods.** In the period from 1 month to 6 years, the results of more than 500 photorefractive and phototherapeutic operations with saturation of the cornea with riboflavin and the effect of crosslinking were analyzed. To activate riboflavin, secondary radiation was used, induced by the use of ablative and subablative energy densities of an argon-fluorine excimer laser. For an objective assessment of the effect of excimer laser crosslinking, we used the techniques of computed keratotopography, aberrometry, optical coherence tomography, and densitometry.

**Results.** Clinical observations have shown that in most cases of photorefractive surgery of the cornea for the prevention of keratoectasias,

it is sufficient to carry out ablation after saturation of the corneal stroma with 0.25% isotonic riboflavin solution for 3-10 minutes, depending on the degree of ametropia and the volume of tissue removed. This provided photoprotective protection of deeper stromal structures from the negative effects of ablation-induced secondary radiation. At the same time, upon completion of ablation, secondary radiation initiated the effect of crosslinking in the adjacent layers, which did not violate the elastic properties of the cornea. In a number of cases, the cross-linking effect was enhanced by additional exposure to energy densities below the ablation threshold and the formation of a Bowman-like membrane structure on the ablation surface. For keratoconus and corneal pathology, without and in combination with keratoectasia, the technology of therapeutic cross-linking was used. This technology provided for the saturation of the

stroma with 0.1% or 0.25% isotonic riboflavin solution and its activation by subablative radiation energy densities of an argon-fluorine excimer laser. During therapeutic crosslinking, according to OCT and densitometry, all the classic signs of traditional corneal crosslinking were revealed.

**Conclusion.** The radiation of an argon-fluorine excimer laser with the use of ablative pulse energy densities can be recommended

for prophylactic crosslinking in all cases of corneal thinning during photorefractive surgeries, while the use of energy densities below the ablation threshold allows for therapeutic crosslinking in keratoconus and corneal ectasias of various etiology.

**Key words:** excimer laser crosslinking, cornea, keratoconus, photorefractive ablation, riboflavin. ■

Point of View. East – West. 2021;1:35–38.

**А**рсенал различных технологий кросслинкинга роговицы расширяется с каждым годом. Следует заметить, что первоначально кросслинкинг был предложен с лечебной целью для остановки прогрессирующего кератоконуса и эктазий роговой оболочки различной этиологии. В последующем появились различные технологии ускоренного кросслинкинга для профилактики кератоконуса в рефракционной хирургии. Однако применение данных технологий с профилактической целью в лазерной рефракционной хирургии до настоящего времени дискутируется среди рефракционных хирургов. Из-за возможных осложнений ускоренные технологии профилактического кросслинкинга роговицы не получили широкого распространения при рефракционных операциях на роговице [1-7].

## ЦЕЛЬ

Обосновать целесообразность применения абляционных и субабляционных плотностей энергии эксимерного лазера на аргон-фторе для кросслинкинга роговицы.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проанализированы клинические наблюдения за результатами более 500 фоторефракционных и фототерапевтических операций на роговице с применением для кросслинкинга вторичного излучения, индуцированного при применении абляционных и субабляционных плотностей энергии эксимерного лазера на аргон-фторе. Сроки наблюдения колебались от 1 месяца до 6 лет.

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинк-

ской декларации и разрешения этического комитета ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России. Письменное информированное согласие на операцию было получено от всех пациентов.

Фоторефракционные операции с применением режимов эксимерного лазерного излучения ниже порога абляции выполнялись на российском эксимерном лазере Микроскан Визум-500. В данном лазере впервые было применено оригинальное техническое решение, позволяющее осуществлять быстрый переход от абляционных к субабляционным плотностям энергии без проведения каких-либо дополнительных калибровок. При оценке состояния роговицы после эксимерлазерного кросслинкинга особый акцент был сделан на высокоразрешающую спектральную оптическую когерентную томографию (ОКТ) и денситометрию роговицы. ОКТ роговицы проводили на приборах RTVue 100 и RTVue XR100 (Optovue, США). Кератотопографические и денситометрические исследования выполняли на приборе TMS-5 (Topcon, Япония).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

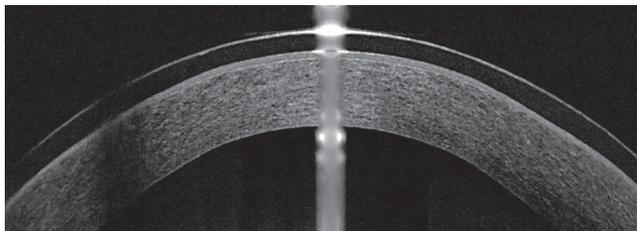
Клинические наблюдения показали, что в большинстве случаев при фоторефракционной хирургии роговицы для профилактики кератоконуса достаточным является проведение абляции после насыщения стромы роговицы 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина в течение 3-10 минут в зависимости от степени аметропии и объема удаляемой ткани. Это обеспечивало фотопротекторную защиту глубже расположенных структур стромы от негативного влияния индуцированного абляцией вторичного излучения.

В то же время, по завершению абляции в прилежащих слоях стромы инициировался эффект кросслинкинга и улучшалось качество абляционной поверхности за счет формирования боуменоподобной мембранной структуры [8-15].

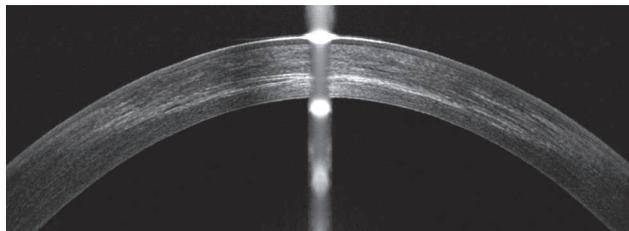
При ОКТ роговицы мембрана выявлялась только в тех случаях, когда ее толщина превышала 5 мкм (рис. 1), что соответствовало разрешающей способности данного прибора [13]. При денситометрии роговицы наблюдалось повышение оптической плотности в слоях стромы, прилежащих к зоне абляции. Все это позволило уменьшить ответную асептическую воспалительную и регенераторную реакции на эксимерлазерную рефракционную абляцию.

Такой профилактический кросслинкинг роговицы оправдан в фоторефракционной хирургии роговицы и является более физиологичным. Прежде всего это связано с тем, что для активации рибофлавина используется индуцированное в ходе эксимерлазерной абляции вторичное излучение, что позволяет избежать ее дополнительного ультрафиолетового (УФ) облучения (465 или 470 нм) в дозе 5,4 Дж/см<sup>2</sup>. Это объясняет случаи осложнений при сочетанном применении различных технологий ускоренного кросслинкинга в лазерной рефракционной хирургии роговицы. Кроме того, при профилактическом эксимерлазерном кросслинкинге не нарушались эластичные свойства роговицы. Визуальные и опτικο-рефракционные результаты профилактического кросслинкинга в лазерной рефракционной хирургии роговицы были уже рассмотрены в ранее опубликованных работах [2, 8-15].

В ряде случаев эффект кросслинкинга был усилен нами за счет формирования на абляционной поверхности Боуменоподобной мем-



**Рис. 1.** Полная эпителизация под контактной линзой через 48 часов после ТрансФРК с рибофлавином. В зоне абляции под эпителием определяется боуеноподобная мембранная структура



**Рис. 2.** Демаркационная линия через месяц после эксимерлазерного кросслинкинга по поводу прогрессирующего кератоконуса II стадии

бранной структуры путем дополнительного воздействия плотностями энергии ниже порога абляции [15]. В случаях кератоконуса, патологии роговицы, без и в сочетании с кератоктазией была разработана технология лечебного кросслинкинга роговицы. Данная технология предусматривала насыщение стромы 0,1%-м или 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина. При этом применялась капельная аэрозольная и комбинированная методика насыщения стромы. При аэрозольной методике применялся ультразвуковой небулайзер с меш-технологией диспергирования раствора. Время насыщения в зависимости от патологии роговицы колебалось от 5 до 30 минут. Активация рибофлавина осуществлялась при воздействии субабляционными режимами излучения эксимерного лазера на аргон-фторе. При такой технологии по данным ОКТ и денситометрии были выявлены все классические признаки традиционного кросслинкинга со стабилизацией визуальных и опико-рефракционных показателей (рис. 2).

Динамические ОКТ и денситометрические исследования показали, что сроки появления и обратимости линии демаркации были аналогичны таковым при традиционной и ускоренных технологиях роговичного кросслинкинга. Стабилизирующий визуальный опико-рефракционный результат был прослежен в сроки до 2 лет. Клинические наблюдения продолжаются.

## ОБСУЖДЕНИЕ

При различных методиках кросслинкинга в лазерной рефракцион-

ной хирургии роговицы после завершения абляции применяется насыщение стромы роговицы 0,1%-м раствором рибофлавина и дополнительное УФ облучение (365 нм или 370 нм). Во всех случаях рекомендуемая суммарная доза УФ облучения составляет 5,4 Дж/см<sup>2</sup>. При такой энергетической дозе воздействия достигалось повышение прочностных характеристик роговицы в 2-3 раза (на 200-300%). Это делало роговицу излишне жесткой, что могло быть оправдано с лечебной целью для остановки прогрессирования кератоконуса и кератоктазий другой этиологии.

Что же касается снижения эластичности роговицы после лазерных рефракционных операций на роговице, то такое повышение жесткости является нежелательным. При снижении эластичности роговицы неизбежно ослабление сглаживания колебаний внутриглазного давления (ВГД) при аккомодационно-конвергентных нагрузках. Более того, при всех методиках кросслинкинга (стандартного, ускоренного, трансэпителиального и др.) дополнительно усиливается оксидативный стресс в строме роговицы. Последний является важным патогенетическим звеном в развитии целого ряда осложнений (стерильных инфильтратов, различной глубины изъязвлений, помутнений в строме роговицы и т.д.). Более того, увеличение оксидативного стресса в строме роговицы неизбежно усиливает послеоперационную асептическую воспалительную реакцию. Это повышает вероятность развития различных клинических форм субэпителиальной или интрастромальной фиброплазии, что снижает визуальный и рефракционный эффекты.

Преимущество эксимерлазерного профилактического кросслинкинга в фоторефракционной хирургии роговицы заключается в отказе от применения внешнего УФ излучения и использовании индуцированного абляцией вторичного излучения для активации рибофлавина. При этом перед абляцией рекомендуется насыщение стромы роговицы 0,25%-м изотоническим раствором рибофлавина. При такой концентрации насыщенные рибофлавином слои стромы роговицы срабатывают как спектральные фильтры и лучше поглощают индуцируемое абляцией вторичное излучение. Все это ослабляет суммарный побочный эффект вторичного излучения на коллаген, протеогликаны, гликопротеины, нервы и кератоциты в более глубоких слоях стромы роговицы. Поглощение вторичного излучения носит затухающий характер с максимальным эффектом в слоях стромы, непосредственно прилежащих к зоне абляции. Как показали проведенные экспериментальные и клинические исследования, применение изотонического раствора рибофлавина не нарушает гидратацию стромы и не влияет на скорость абляции [8, 11].

Наличие биомеханического эффекта при лазер-индуцированном кроссликинге было подтверждено в экспериментальных исследованиях, опубликованных ранее. Так, при биомеханическом тестировании образцов роговиц после фоторефракционной абляции с рибофлавином было выявлено увеличение на 35-47% прочности при растяжении и максимальной силы на разрыв без достоверно значимого изменения модуля упругости [8]. Биомеханический эффект профилактического эксимерлазерного кроссликин-

га уступал при стандартном и ускоренном его проведении. Тем не менее, по критерию безопасности преимущество такой технологии в лазерной рефракционной хирургии роговицы не вызывает сомнений.

Лечебный эксимерлазерный кросслинкинг летающим пятном малого диаметра (1,0 мм и менее) позволяет по-новому подойти к реализации технологии локального, а в ряде случаев и топографически ориентированного кросслинкинга при кератоконусе и эктазиях роговицы различной этиологии. Это уменьшает ответную асептическую воспалительную реакцию и риск развития осложнений. Импульсный характер индуцированного абляцией вторичного излучения и сканирование пятном малого диаметра не нарушает оксигенацию в строме роговицы, которая необходима для кросслинкинга [16, 17]. В настоящее время нами проводятся исследования по выбору оптимальной частоты следования импульсов при эксимерлазерном лечебном кроссликинге. Результаты этих исследований будут представлены в дальнейших публикациях.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Излучение эксимерного лазера на аргон-фторе с применением абляционных плотностей энергии в импульсе может быть рекомендовано для профилактического кросслинкинга во всех случаях истончения роговицы при фоторефракционных операциях, в то время как при-

менение плотностей энергии ниже порога абляции позволяет реализовать лечебный кросслинкинг при кератоконусе и эктазиях роговицы различной этиологии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Корниловский И.М. Новые подходы к эксимерлазерной хирургии роговицы на основе фотопротекции и фотополимеризации. Научно-практическая конференция по офтальмохирургии с международным участием «Восток-Запад»: Сб. научных трудов. Уфа, 2013: 89-92.
2. Корниловский И.М., Султанова А.И., Бурцев А.А. Фотопротекция рибофлавином с эффектом кросслинкинга при фоторефракционной абляции роговицы. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (3): 37-42.
3. Hafezi N., Hafezi F. How to choose the best cross-linking procedure in 2016. Eur. Ophthalmic Rev. 2015; 9 (2): 98-99.
4. Goussous I.A., El-Agha M.S., Awadein A. et al. The effect of flap thickness on corneal biomechanics after myopic laser in situ keratomileusis using the M-2 microkeratome. Clin. Ophthalmol. 2017; 11: 2065-2071. DOI <https://doi.org/10.2147/OPTH.S148216>
5. Hwang E.S., Stagg B.C., Swan R. et al. Corneal biomechanical properties after laser-assisted in situ keratomileusis and photorefractive keratectomy. Clinical Ophthalmology 2017; 11:1785-1789. DOI <https://doi.org/10.2147/OPTH.S142821>
6. Wan Q., Wang D., Ye H. et al. review and meta-analysis of corneal cross-linking for post-laser vision correction ectasia. J. Curr. Ophthalmol. 2017 (in press).
7. Sachdev G.S., Sachdev M. Recent advances in corneal collagen cross-linking. Indian J. Ophthalmol. 2017; 65(9): 787-796. doi: 10.4103/ijoo.IJO\_648\_17
8. Корниловский И.М., Бурцев А.А. Теоретическое и экспериментальное обоснование лазериндуцированного кросслинкинга в фоторефракционной хирургии роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2015; 15 (1): 20-25.
9. Корниловский И.М. Лазериндуцированный кросслинкинг в модификации абляционной поверхности при фоторефракционной кератэктомии. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2016; 16 (4): 29-35.
10. Kornilovskiy I.M., Kasimov E.M., Sultanova A.I., Burtsev A.A. Laser-induced corneal cross-linking upon photorefractive ablation with riboflavin. Clin. Ophthalmol. 2016; 10: 587-592.
11. Kornilovskiy I.M., Kasimov E.M., Sultanova A.I. et al. An experimental evaluation of photoprotection by riboflavin in the excimer laser refractive keratectomy. Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci. 2016; 7 (6): 188-194.
12. Корниловский И.М. Применение индуцированного эксимерлазерной абляцией вторичного излучения для кросслинкинга в рефракционной хирургии роговицы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2017; 17 (3): 33-40.
13. Kornilovskiy I.M. Photorefractive Keratectomy with Protection from Ablation-Induced Secondary Radiation and Cross-linking Effect. EC Ophthalmology. 2019; 10(7): 563-570.
14. Корниловский И.М., Бурцев А.А., Султанова А.И., Миришова М.Ф., Сафарова А.Н. Способ фоторефракционной абляции роговицы: Патент РФ № 2578388 (приоритет 21.10.2014).
15. Корниловский И.М., Вартапетов К.С., Мовшев В.Г., Веденев Д.В. Новые технологии в хирургии и терапии роговицы на основе применения рибофлавина и субабляционных режимов излучения эксимерного лазера «Микроскан Визум». Современные технологии в офтальмологии. 2019; 5: DOI:<https://doi.org/10.25276/2312-4911-2019-5>
16. Lin J.T. Photochemical kinetic modeling for oxygen-enhanced uv-light-activated corneal collagen crosslinking. Ophthalmol. Res. 2017; 7 (1): 1-8, 2011.
17. Hafezi N., Hafezi F. How to choose the best cross-linking procedure in 2016. Eur. Ophthalmic Rev. 2015; 9 (2): 98-99.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-39-42>

## Анатомо-функциональные особенности глаз детей со второй степенью рубцовой ретинопатии недоношенных после лазерной коагуляции сетчатки

М.В. Пшеничнов<sup>1</sup>, О.В. Коленко<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России, Хабаровск;<sup>2</sup>КГБОУ ДПО «Институт повышения квалификации специалистов здравоохранения» Министерства здравоохранения Хабаровского края, Хабаровск

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить анатомо-функциональные особенности глаз у детей со 2-й степенью рубцовой ретинопатии недоношенных (РН) в отдаленном периоде после перенесенной лазерной коагуляции (ЛК) по поводу пороговой РН.

**Материал и методы.** 18 детей со 2-й степенью рубцовой РН, которым в 2008-2009 гг. была выполнена ЛК сетчатки при пороговых стадиях РН (основная группа). Критерий отбора – отсутствие тракционных изменений в макулярной области. В возрасте 8-9 лет у них исследовали зрительные вызванные потенциалы (ЗВП), проводили оптическую когерентную томографию макулярной зоны, биометрию глаз. Контролем были здоровые дети той же возрастной группы.

**Результаты.** В основной группе выявлены: статистически достоверная разница в увеличении толщины фовеа; тенденция к уменьшению толщины сетчатки во всех секторах макулярной карты; в 89% случаев в ЗВП наблюдали патологические изменения, несмотря на визуально интактные диск зрительного нерва и макулу.

**Заключение.** Особенности глаз детей со 2-й степенью рубцовой РН, перенесших ЛК сетчатки по поводу пороговых стадий РН, является: увеличение толщины сетчатки в фовеа, равномерное уменьшение толщины сетчатки в других секторах макулы, более мелкая передняя камера и острый угол передней камеры глазного яблока в сравнении со здоровыми сверстниками.

**Ключевые слова:** рубцовая ретинопатия недоношенных, толщина сетчатки, передняя камера глазного яблока, зрительные вызванные потенциалы. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:39–42.

### ABSTRACT

## Anatomical and functional features of eyes in children with the second stage of cicatricial retinopathy of prematurity after laser coagulation

M.V. Pshenichnov<sup>1</sup>, O.V. Kolenko<sup>1,2</sup><sup>1</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk branch, Khabarovsk;<sup>2</sup>Postgraduate institute for public health specialists, Khabarovsk

**Purpose.** To evaluate anatomical and functional features of eyes in children with the 2nd stage of cicatricial retinopathy of prematurity (ROP) in long-term period after underwent laser coagulation (LC) of threshold stages of ROP.

**Material and methods.** 18 children with the 2nd stage of cicatricial ROP, who in 2008–2009 underwent LC of retina of threshold stages of ROP (the main group). Selection criterion is absence of traction changes in macular area. In patients aged 8–9 years we studied visual evoked potentials (VEP), performed optical coherence tomography in macular area, and ocular biometry. The control was healthy children of similar age.

**Results.** In the main group we revealed: statistically significant differences in increase of foveal thickness; tendency to reduction of retinal thickness in all segments of macular area; in 89% of cases pathological changes were observed in VEP, despite visually intact optic disc and macula.

**Conclusion.** The features of eyes in children with 2nd stage of cicatricial ROP who underwent LC of retina of threshold stages of ROP, were: increase retinal thickness in fovea, uniform decrease in retinal thickness in other sectors in macular area, more smaller anterior chamber of the eye and narrow anterior chamber angle, than healthy peers.

**Key words:** cicatricial retinopathy of prematurity, retinal thickness, anterior chamber of the eye, visual evoked potentials. ■

Point of View. East – West. 2021;1:39–42.

Золотым стандартом лечения пороговой ретинопатии недоношенных (РН) в настоящее время является лазерная коагуляция (ЛК) аваскулярных зон сетчатки [1-5]. Ее проводят недоношенным

детям транспупиллярно с помощью лазерных установок, адаптированных к налбному офтальмоскопу или щелевой лампе [4-7].

В Хабаровском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия гла-

за» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России накоплен большой опыт лечения пороговых стадий РН [1, 3, 4, 7–10].

В литературе имеются отдельные публикации, в которых описывает-

ся исходное морфометрическое состояние макулярной области недоношенных детей с РН до выполнения ЛК [11-14], а также состояние сетчатки и других структур глазного яблока в отдаленном периоде после ЛК [11, 12, 15]. Однако имеющиеся данные содержат лишь обобщенную их характеристику при всех степенях рубцовой РН.

Наиболее частый исход ЛК сетчатки при пороговой активной РН – формирование 2-й степени рубцовой РН [3, 10–12, 15, 16]. Поэтому мы сочли, что более подробное осмысление морфологического состояния макулы и других отделов глазного яблока при указанной степени данного заболевания позволило бы более достоверно планировать стратегию лечения и прогнозировать развитие зрительных функций у детей с рубцовой стадией РН.

Ранее нами проводилось изучение состояния макулы у детей с рубцовой РН 2-й степени. Были выявлены определенные ее особенности [9, 17, 18], но ранее мы не публиковали данные о функциональном состоянии глаз детей с рубцовой РН.

## ЦЕЛЬ

Оценить анатомо-функциональные особенности глаз детей со 2-й степенью рубцовой РН в отдаленном периоде после перенесенной ЛК по поводу пороговых стадий РН.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были отобраны 18 детей со 2-й степенью рубцовой РН (основная группа) и отсутствием тракционных изменений в макулярной области. Среди них было 5 мальчиков и 13 девочек. Возраст пациентов – 8-9 лет. Всем им в 2008 и 2009 годах в Хабаровском филиале ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» Минздрава России была выполнена ЛК сетчатки при пороговых стадиях РН. Гестационный возраст данных пациентов составлял от 25 до 33 недель (в среднем  $29,8 \pm 2,4$  недели), масса тела – 877–1800 гр. (в среднем  $1277 \pm 326,5$  гр.). На момент выполнения ЛК аваскулярной сетчатки в 9 глазах была за-

дня агрессивная РН, в 26 глазах – III стадия плюс болезнь (III+).

Использовался аргонный лазер Coherent Radiation (США) модели Novus-2000 (514 нм). Коагулятами покрывалась вся площадь аваскулярной сетчатки: от зубчатой линии до «гребня» (при наличии) либо до границы васкуляризации сетчатки (III, II зоны глазного дна; при задней агрессивной РН – даже часть I зоны). Диаметр пятна составлял от 400 до 600 мкм, мощность – от 0,15 до 0,25 мВт; экспозиция – от 0,1 до 0,2 сек. до получения коагулята II порядка по L'Esperance, плотность нанесения коагулятов – от 1/2 до 1-го диаметра коагулята.

Спустя 8-9 лет было проведено углубленное обследование детей основной группы.

В качестве контроля было отобрано 17 детей (34 глаза) сопоставимого возраста и пола с наличием дисбинокулярной амблиопии слабой и средней степени.

Всей совокупности детей обеих групп проводили рефрактометрию, офтальмометрию, измеряли остроту зрения, размеры передне-задней оси (ПЗО) глаз, глубину передней камеры с помощью оптического биометра IOL-Master 700 (Carl Zeiss Meditec, Германия), выполняли оптическую когерентную томографию макулярной зоны (оптический когерентный томограф Cirrus HD 5000 (Carl Zeiss Meditec, Германия), протокол сканирования Macular cube 512x128). Оценивали показатели толщины сетчатки в стандартной макулярной карте ETDRS, согласно протоколу Macular Thickness Analysis. С помощью ультразвукового прибора Aviso (Quantel Medical, Франция) проводили ультразвуковую биомикроскопию структур угла передней камеры (частота датчика 50 МГц). Кроме того, проводили исследование зрительных вызванных потенциалов (ЗВП) с помощью многофункционального компьютерного комплекса «Нейро-МВП» («Нейрософт», Россия), предназначенного для комплексного электрофизиологического обследования. Зрительную стимуляцию осуществляли путем предъявления шахматных паттернов размером 30 и 60 угловых минут для каждого глаза отдельно. Активные регистрирующие электро-

ды закреплялись на затылочной области (точки O1, O2), референтный и заземляющий – на лбу. В записанных ЗВП анализировались латентность и амплитуда основного пика.

Выясняли частоту и структуру изучаемых показателей в сравнении с группой контроля. Для сравнительного анализа использовались методы математической статистики. Выяснялась статистически значимая разница показателей обеих групп при значениях  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Размеры ПЗО глаз в основной группе варьировали от 18,03 до 26,5 мм (в среднем  $22,9 \pm 1,92$  мм), при этом лишь 8 из 36 глаз имели размеры больше 24 мм. У детей группы контроля ПЗО глаза варьировала от 21,3 до 23,7 мм (в среднем –  $23,1 \pm 0,58$  мм). Разница между группами была статистически недостоверна ( $p \geq 0,05$ ).

Глубина передней камеры в основной группе была в пределах 2,01–2,9 мм (в среднем  $2,38 \pm 0,19$  мм). В группе контроля она была статистически значимо ( $p \leq 0,03$ ) глубже и варьировала в пределах 2,36–3,21 мм (в среднем  $2,78 \pm 0,18$  мм).

В основной группе преобладала миопическая рефракция – 19 глаз (53%): слабая ее степень была в 4 глазах, средняя – в 5 и высокая – в 10.

Гиперметропическая рефракция выявлена в 9 глазах основной группы (25%): ее слабая степень имела место в 3 глазах, средняя – в 2 и высокая – в 4. Роговичный миопический астигматизм был выявлен в 24 случаях, в 7 случаях он был смешанным. Эмметропическая рефракция имела место лишь в 3 глазах основной группы (8,5%). Анизометропия более 2 диоптрий была выявлена у 7 из 18 детей, но лишь у одного ребенка она была связана со значимой (более 0,3 мм) разницей в размерах ПЗО парных глаз.

Офтальмоскопически на глазном дне у всех детей основной группы макулярная область выглядела интактной, не было выявлено атрофических, дистрофических либо тракционных изменений. Во всех глазах определялись сливные атрофические лазерные коагуляты с нерав-

Таблица

Показатели толщины сетчатки в стандартных секторах макулярной карты у детей исследуемых групп		
Сектор макулярной карты	Основная группа	Группа сравнения
	Крайние градации (средняя±М) мкм	
Фовеа (1)	229–313 (279,5±17,9)*	224–250 (239,2±9,2)
Внутренний носовой (2)	236–334 (301,5±21,6)	303–332 (318,3±12,1)
Внутренний верхний (3)	239–326 (301,1±18,9)*	315–333 (321,5±11,6)
Внутренний височный (4)	177–310 (282,2±36,1)*	300–327 (312,1±11,5)
Внутренний нижний (5)	168–327 (291,9±36,2)	300–327 (318,1±10,2)
Наружный носовой (6)	219–314 (281,1±23,6)	291–312 (301,5±10,5)
Наружный верхний (7)	219–307 (271,4±19,2)	274–304 (291,5±13,6)
Наружный височный (8)	206–303 (254,7±22,8)	259–284 (272,6±10,4)
Наружный нижний (9)	196–319 (269,2±23,5)	260–284 (273,8±9,2)

Примечание: \* –  $p < 0,01$  статистически достоверная разница.

номерной пигментацией в различных зонах глазного дна. При этом в 16 глазах они достигали границы 1-й зоны, в 8 глазах были в пределах границ 2-й зоны, в 7 глазах – только 3-й зоны и в 5 глазах они доходили до височных сосудистых аркад и диска зрительного нерва, т.е. включали и 1-ю зону глазного дна.

Данные, полученные нами при оптической когерентной томографии макулярной области представлены в *таблице*.

Как видно из *таблицы*, имело место различие показателей толщины сетчатки в сравниваемых группах. Так, в основной группе прослеживается общая тенденция к уменьшению толщины сетчатки во всех секторах макулярной карты. Статистически значимые отличия показателей выявлены во внутреннем височном (282,2±36,1 против 312,1±11,5 мкм,  $p < 0,01$ ) и внутреннем верхнем секторах (301,1±18,9 против 321,5±11,6 мкм,  $p < 0,01$ ). Интересной находкой оказалось то, что исключением из общей тенденции к уменьшению толщины сетчатки в основной группе относительно группы сравнения стало, напротив, достоверное ее увеличение в области фовеа (279,5±17,9 против 239,2±9,2 мкм соответственно,  $p < 0,01$ ).

При углубленном анализе сканограмм макулярной области глаз детей основной группы также было выявлено, что увеличение толщины сетчатки в фовеа сочеталось с изме-

нением анатомического профиля нормального интерфейса в сторону сглаживания фовеолярной ямки. При этом не выявлялось наличия эпиретинальных мембран, уплотнения внутренней пограничной мембраны. Слой фоторецепторов был неизменным в обеих группах.

Во всех глазах группы контроля наблюдалась нормальная анатомия области фовеа. Не было выявлено изменений в интерфейсе данной области.

На наш взгляд, единственным механизмом сглаживания фовеолярной ямки и увеличения толщины сетчатки в фовеа у детей основной группы являлось равномерное тангенциальное натяжение сетчатки в сторону периферии из-за большого объема ранее выполненной ЛК. Косвенно это предположение подтверждается тем, что у детей основной группы, которым была выполнена коагуляция сетчатки в 3-й, 2-й и частично в 1-й зоне, толщина сетчатки в фовеа была больше, чем у детей, которым ЛК выполнялась только в 3-й и лишь частично во 2-й зоне в носовых секторах глазного дна (283±11,6 и 269±20,5 мкм соответственно,  $p > 0,05$ ).

При ультразвуковой биомикроскопии структур угла передней камеры (УПК) у детей основной группы были выявлены следующие особенности. Во всех случаях УПК был открыт, однако угол был острым и составлял от 20° до 27° (в среднем

24,3±1,1°), в большинстве случаев (32 глаза) профиль УПК был клювовидным за счет смещения иридохрусталиковой диафрагмы кпереди, без изменения глубины задней камеры. В глазах детей группы контроля УПК также во всех случаях был открыт и колебался от 25° до 34° (в среднем 29,8±2,3°). При этом профиль угла был клювовидным лишь в 4 глазах (из 34), причем в этих глазах также отмечалось смещение иридохрусталиковой диафрагмы кпереди без изменения глубины задней камеры. В остальных 30 глазах детей контрольной группы профиль УПК был стандартным. Разница в остроте УПК между группами была статистически достоверной –  $p < 0,04$ .

В основной группе острота зрения с коррекцией варьировала от 0,005 до 1,0 (в среднем 0,42±0,34). Интересен тот факт, что случаи остроты зрения 0,8 и выше на обоих глазах мы выявили лишь у 4 детей, еще у 2 детей острота зрения превышала 0,8 только на одном из них.

Другим показателем функции органа зрения, исследованным у детей, были ЗВП. Выяснилось, что у всех детей основной группы имела место межочулярная асимметрия показателей ЗВП.

Так, у 16 детей (32 глаза) основной группы обнаружены патологические изменения ЗВП. В частности, у 7 детей в одном из глаз выявлялись изменения, характерные для патологии нейронов зрительного анализа-

тора (увеличение латентности и снижение амплитуды основного пика при предъявлении паттернов обоих размеров), а на другом – изменения ЗВП, характерные для амблиопии (увеличение латентности и снижение амплитуды основного пика при предъявлении паттерна размером 30 угловых минут и приближение этих параметров к норме при стимуляции паттерном 60 угловых минут).

У 6 детей были зарегистрированы ЗВП с патологией нейронов зрительного анализатора на одном глазу и нормальными значениями на другом. У 2 детей отмечено состояние ЗВП, характерное для амблиопии обоих глаз. У одного ребенка имелись изменения, характерные для патологии нейронов зрительного анализатора на обоих глазах, в частности, было зарегистрировано значительное увеличение латентности основного пика ЗВП при стимуляции паттерном размером 60 угловых минут. При предъявлении паттерна 30 угловых минут на одном глазу выявлено значительное увеличение латентности основного пика ЗВП при нормальной его амплитуде; на другом глазу – значительное (на 40%) снижение амплитуды пика при нормальной его латентности. Какой-либо связи с объемом ЛК, тяжестью РН до коагуляции аваскулярной сетчатки и изменениями ЗВП выявить не удалось.

Лишь у 2 детей основной группы были зафиксированы нормальные ЗВП на обоих глазах, однако при этом имелась заметная межочулярная асимметрия показателей амплитуды и латентности основного пика.

Патологические изменения ЗВП у детей спустя отдаленные сроки после выполнения ЛК сетчатки по поводу пороговых стадий РН были выявлены в 32 (89%) из 36 глаз. При этом в 11 глазах (30,5%) имелась ЗВП-картина амблиопии, в 16 глазах (44,5%) изменения были характерны для патологии нейронов зрительного анализатора.

Таким образом, нам удалось выявить некоторые анатомические и функциональные особенности глаз детей с рубцовой РН 2-й степени, перенесших ЛК сетчатки по поводу пороговых стадий РН, относительно детей аналогичной возрастной группы. Первой анатомической осо-

бенностью строения глазного яблока детей основной группы явилось наличие статистически достоверной более мелкой передней камеры, по сравнению с детьми группы контроля ( $2,38 \pm 0,19$  против  $2,78 \pm 0,18$  мм соответственно). Вторая анатомическая особенность – достоверное увеличение толщины сетчатки в фовеа ( $279,5 \pm 17,9$  против  $239,2 \pm 9,2$  мкм соответственно) без наличия тракционных изменений в витреоретинальном интерфейсе, а также равномерное уменьшение толщины сетчатки в других секторах макулярной карты. Третьей анатомической особенностью стало наличие более острого УПК в сравнении с контролем (в среднем  $24,3 \pm 1,1^\circ$  против  $29,8 \pm 2,3^\circ$  соответственно). Особенности функционального состояния глаз этих детей является наличие патологических изменений ЗВП, характеризующих патологию нейронов зрительного пути в 44,5% глаз при отсутствии патологии макулы и зрительного нерва, а также наличие в 30,5% случаев изменений, характерных для амблиопии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Егоров В.В., Кашура О.И., Смолякова Г.П., Коленко О.В. Активная ретинопатия недоношенных: организация раннего выявления и своевременного лечения в профилактике слепоты. Российская педиатрическая офтальмология. 2010; 3: 9–13.
2. Асташева И.Б., Сидоренко Е.И., Аксенова И.И. Лазеркоагуляция в лечении различных форм ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2005; 2: 31–34.
3. Коленко О.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Анализ отдаленных клинических результатов транспупиллярной аргонлазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных. Вестник Оренбургского государственного университета. 2014; 12: 177–179.
4. Коленко О.В., Сорокин Е.Л., Егоров В.В., Пшеничников М.В. Особенности проведения лазерной коагуляции сетчатки при лечении задней агрессивной формы ретинопатии недоношенных. Российский общепрофессиональный офтальмологический форум, 6-й. Сб. науч. тр. М.; 2013: 40–43.
5. Федеральные клинические рекомендации «Диагностика, мониторинг и лечение активной фазы ретинопатии недоношенных» (национальный протокол). Российская педиатрическая офтальмология. 2015; 1: 54–61.
6. Терещенко А.В., Белый Ю.А., Володин П.Л., Трифаненкова И.Г., Терещенкова М.С. Паттерная лазерная коагуляция сет-

чатки в лечении задней агрессивной ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2010; 6: 38–43.

7. Пшеничников М.В., Коленко О.В., Сорокин Е.Л. Опыт выполнения лазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных с помощью налобного офтальмоскопа диодным лазером в выездных условиях. Современные технологии в офтальмологии. 2015; 2: 103–105.

8. Егоров В.В., Смолякова Г.П., Кашура О.И., Коленко О.В. Результаты профилактического лечения пороговых стадий ретинопатии недоношенных в Хабаровском крае. Здоровоохранение Дальнего Востока. 2010; 3: 42–45.

9. Коленко О.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Пшеничников М.В., Кашура О.И. Результаты пятилетнего клинического наблюдения за детьми после проведения транспупиллярной лазерной коагуляции сетчатки при ретинопатии недоношенных. Современные технологии в офтальмологии. 2016; 2: 198–202.

10. Егоров В.В., Кашура О.И., Коленко О.В., Пшеничников М.В. Отдаленные результаты лечения пороговых стадий ретинопатии недоношенных. Новые технологии диагностики и лечения заболеваний органа зрения в Дальневосточном регионе: Сб. науч. работ. Хабаровск; 2013: 252–256.

11. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В. Поздние осложнения регрессивной рубцовой ретинопатии недоношенных. Российский офтальмологический журнал. 2010; 3: 49–54.

12. Коголева Л.В., Катаргина Л.А., Рудницкая Я.Л. Структурно-функциональное состояние макулы при ретинопатии недоношенных. Вестник офтальмологии. 2011; 6: 25–29.

13. Akerblom H., Larsson E., Eriksson U., Holmstrom G. Central macular thickness is correlated with gestational age at birth in prematurely born children. Br. J. Ophthalmol. 2011; 95(6): 799–803.

14. Baker P.S., Tasman W. Optical coherence tomography imaging of the fovea in retinopathy of prematurity. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 2010; 41(2): 201–206.

15. Катаргина Л.А., Коголева Л.В., Белова М.В. Клинические исходы и факторы, ведущие к нарушению зрения у детей с рубцовой и регрессивной ретинопатией недоношенных. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2009; 3: 108–112.

16. Коленко О.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л., Пшеничников М.В. Отдаленная эффективность лечения ретинопатии недоношенных. Современные технологии в офтальмологии. 2016; 3: 224–227.

17. Пшеничников М.В. Особенности строения глазного яблока у детей со второй степенью рубцовой ретинопатии недоношенных. Тихоокеанский медицинский журнал. 2019; 2: 22–24.

18. Пшеничников М.В., Коленко О.В., Егоров В.В., Сорокин Е.Л. Состояние зрительных функций у детей в отдаленном послеоперационном периоде лазерного лечения пороговых стадий ретинопатии недоношенных. Офтальмология. 2018; 25: 18–23.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-43-46>

## Особенности регенеративных процессов в микроструктурах фовеолярной области после хирургии первичных полных макулярных отверстий методом «височный перевернутый ВПМ-лоскут»

С.Д. Стебнев<sup>1,2</sup>, В.С. Стебнев<sup>1,2</sup>, Н.И. Складчикова<sup>2</sup>, Т.Ю. Ващенко<sup>2</sup><sup>1</sup>Кафедра глазных болезней ИПО ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России;<sup>2</sup>Офтальмологическая клиника «Хирургия глаза», Самара

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Изучить особенности регенеративных процессов, происходящих в микроструктурах фовеолярной области после успешной хирургии первичных полных макулярных отверстий (ППМО) методом «височный перевернутый ВПМ-лоскут».

**Материал и методы.** С помощью спектральной оптической когерентной томографии (СОКТ) изучены особенности регенеративных процессов в микроструктурах фовеолярной области у 31 пациента (32 глаза) с ППМО II-IV стадии по J. Gass (1995), успешно по этому поводу прооперированных.

**Результаты.** Процессы постепенного восстановления микроструктур фовеолярной области начинались с первых дней после операции и продолжались в течение 1 года. В итоге восстановился U-об-

разный фовеолярный контур, изменилась центральная толщина сетчатки (с  $399 \pm 61,4$  до  $195 \pm 61$  мкм,  $p < 0,05$ ); наружная пограничная мембрана и эллипсоидная зона полностью восстановились на 27/32 (84,4%) и 23/32 (71,8%) глазах соответственно.

**Заключение.** Регенеративные процессы в микроструктурах фовеолярной зоны носят поэтапный характер и прослеживаются на протяжении одного года после хирургии ППМО методом «височный перевернутый ВПМ-лоскут». Суть процессов: перекрытие ППМО лоскутами ВПМ, заполнение его просвета «глиальной пробкой», восстановление наружной пограничной мембраны, эллипсоидной и интердигитативной зон.

**Ключевые слова:** фовеолярная микроструктура, полное первичное макулярное отверстие, височный перевернутый ВПМ-лоскут, оптическая когерентная томография. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:43–46.

### ABSTRACT

#### Features of regenerative processes in microstructures of the foveolar region after surgery of primary complete macular openings by the method of «temporal inverted ILM flap»

S.D. Stebnev<sup>1,2</sup>, V.S. Stebnev<sup>1,2</sup>, N.I. Skladchikova<sup>2</sup>, T.Y. Vashchenko<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of eye diseases of Samara State Medical University;<sup>2</sup>Ophthalmic clinic «Eye Surgery», Samara

**Purpose.** To study the features of regenerative processes occurring in the microstructures of the foveolar region after successful surgery of the primary full-thickness macular holes (FTMH) by the method of «temporal inverted ILM flap».

**Material and methods.** Using spectral optical coherence tomography (SOCT), the features of regenerative processes in the microstructures of the foveolar region were studied in 31 patients (32 eyes) with stage II-IV FTMH according to J. Gass (1995), who were successfully operated on for this reason.

**Results.** Regenerative processes of gradual restoration of microstructures of the foveolar region began from the first days after surgery and continued for 1 year. As a result, the U-shaped foveolar

contour was restored, the central retinal thickness changed (from  $399 \pm 61.4$  to  $195 \pm 61$  microns,  $p < 0.05$ ); the external limiting membrane (ELM) and the ellipsoid zone (EZ) were completely restored in 27/32 (84.4%) and 23/32 (71.8%) eyes, respectively.

**Conclusion.** Regenerative processes in the microstructures of the foveolar zone are of a step-by-step nature and are traced for one year after the surgery of the primary FTMH by the method of «temporal inverted ILM flap». The essence of the processes: overlapping FTMH with flaps of ILM, filling its lumen with a «glial plug», restoring the ELM, EZ and interdigitative zones.

**Key words:** foveal microstructure, primary full-thickness macular holes, temporal inverted ILM flap, optical coherence tomography. ■

Point of View. East – West. 2021;1:43–46.

**П**ервичное полное макулярное отверстие (ППМО) имеет распространение в общей популяции 0,2-3,3 на 1000 человек и относится к серьезной патологии витреоретинального интерфейса [1]. Многочисленные разрабатываемые технологии лечения этого заболевания подчеркивают его медико-социальную актуальность. В 2015 году Z. Michalewska et al. разработали и предложили оригинальную технологию «Temporal inverted internal limiting membrane flap» в хирургии ППМО [2], которая нашла многочисленных сторонников по ее клиническому продвижению и совершенствованию [3-10]. При этом вырос и интерес исследователей к пониманию репаративных процессов, проходящих в микроструктурах фовеолярной области [11-16].

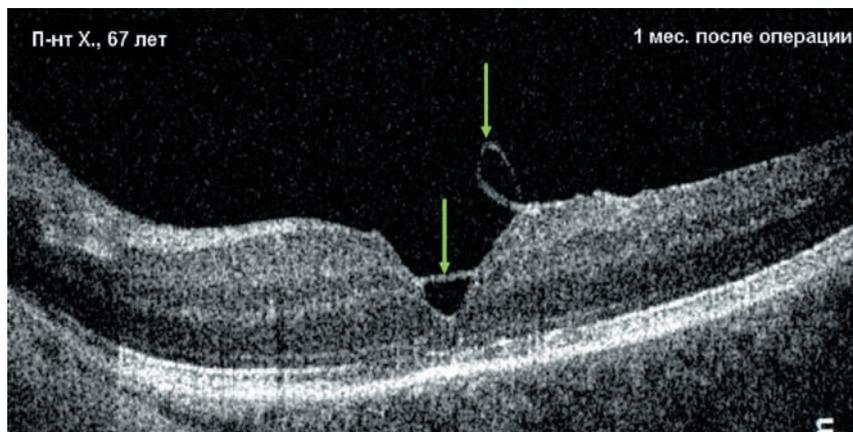
### ЦЕЛЬ

Изучить особенности регенеративных процессов, происходящих в микроструктурах фовеолярной области после успешной хирургии ППМО методом «височный перевернутый ВПМ-лоскут».

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Изучены репаративные процессы в микроструктурах фовеолярной области у 31 пациента (32 глаза) в возрасте от 51 до 77 ( $67,3 \pm 8,2$ ) лет с ППМО II-IV стадии по J. Gass (1995), успешно прооперированных методом «височный перевернутый ВПМ-лоскут». Техника операции детально описана в предыдущей нашей публикации [4]. Пациентам выполнено полное офтальмологическое обследование, в том числе спектральная оптическая когерентная томография (СОКТ), до операции, через 3-7 дней после нее и через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции.

До операции, по данным СОКТ, средние параметры ППМО составили: минимальный линейный диаметр (MLD) –  $471,27 \pm 164,61$  мкм, диаметр основания (BD) –  $979,31 \pm 161,62$  мкм, высота макулярного разрыва (MH height) –  $409,33 \pm 77,12$  мкм, центральная толщина сетчатки (CRT) –



**Рис. 1.** Пациент Х., 67 лет. Полость макулярного разрыва перекрыта ВПМ-лоскутами (зеленые стрелки), один из которых провис в стекловидное тело (симптом «косички» – «Pigtail Sign» по El Baha SM., 2020)

$399 \pm 61,4$  мкм. После операции фиксировали характер восстановления фовеолярного контура (U-, V-, W-образный типы). Динамику и особенности регенеративных процессов в фовеолярной области прослеживали с помощью СОКТ по изменениям микроструктур внешнего фоторецепторного сегмента сетчатки (наружной пограничной мембраны – ELM, эллипсоидной зоны – EZ и интердигитативной зоны – IZ). Фиксировали целостность, выраженность гиперрефлексивности, а также протяженность их дефектов. Полностью восстановленными эти зоны считали при их непрерывной равномерной протяженности и четким гиперрефлексивным контурам на СОКТ.

Статистическая обработка проводилась с использованием программы IBM SPSS Statistics 23. Рассчитывались непараметрические критерии  $\chi^2$ -квadrата с поправкой Йетса и Фишера, проводился расчет корреляции Пирсона. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Поэтапно были изучены особенности регенеративных процессов в микроструктурах фовеолярной области.

Изоляция ППМО лоскутами ВПМ (рис. 1, 2).

По данным СОКТ, уже в первые дни после операции лоскуты ВПМ перекрывали и изолировали интра-

ретинальную полость макулярного разрыва от витреальной полости, но не заполняли и не тампонируют ее. Лоскуты ВПМ удавалось наблюдать на протяжении длительного периода наблюдения – симптом «косички» [17]. В ряде случаев (5/34, 15%) мы наблюдали контуры оставшихся полурассосавшихся ВПМ-лоскутов и к 12 месяцу наблюдения, когда эти фрагменты ВПМ уже не оказывали влияния на регенеративные процессы в фовеолярных микроструктурах.

Фовеолярный контур у всех пациентов в сроки от 1 недели до месяца постепенно восстанавливался и приближался к U-образному. При этом над слоем пигментного эпителия диагностировались небольшие зоны отслойки нейрорезинтелия, которые, постепенно уменьшаясь, полностью исчезали к 3-му послеоперационному месяцу наблюдения. CRT максимально значимо уменьшилась в первый месяц наблюдения с  $399 \pm 61,4$  мкм до  $222 \pm 37$  мкм ( $p < 0,05$ ). К финальным срокам наблюдения CRT составила  $195 \pm 61$  мкм.

Формирование «глиальной пробки» в полости ППМО (рис. 3).

Изолированная лоскутами ВПМ полость макулярного разрыва быстро уменьшалась в объеме за счет формирующейся «глиальной пробки» – слабодифференцированной гиперрефлексивной ткани, которая постепенно теряя свою гиперрефлексивную окраску, приближалась по тональности к окраске плекси-

формных слоев внутренней сетчатки. Уже к концу первого месяца мы наблюдали начавшуюся отчетливую дифференциацию внутренних и наружных слоев сетчатки на месте «глиальной пробки», которая продолжалась и окончательно стабилизировалась к 12 месяцу наблюдения.

Регенеративные процессы в фоторецепторном сегменте (рис. 4).

Регенеративные процессы во внешнем фоторецепторном сегменте сетчатки прослеживались на протяжении всех 12 месяцев наблюдения.

Наружная пограничная мембрана начинала активно регенерировать после формирования в полости макулярного разрыва «глиальной пробки». Наблюдалось сокращение протяженности дефекта ELM, выравнивание и восстановление гиперрефлективной ее контура, что особенно отчетливо прослеживалось по истечении 1 месяца наблюдения, когда протяженность дефекта составила  $131,47 \pm 289,39$  мкм. На 12/32 (37,5%) глазах было диагностировано полное восстановление гиперрефлективной линии ELM. Дальнейшее динамическое наблюдение регистрировало постепенное восстановление ELM и сокращение протяженности ее дефекта к 3 месяцу наблюдения до  $115,21 \pm 297,31$  мкм, а на 17/32 (53,1%) глазах отмечено полное восстановление ELM. Через 6 месяцев наблюдения дефект ELM составил  $89,81 \pm 285,31$  мкм, на 21/32 (65,6%) глазу отмечалось полное восстановление ELM. К финальному сроку наблюдения – 12 месяцев – дефект ELM сократился до  $71,81 \pm 197,28$  мкм, а на 27/32 (84,4%) глазах ELM была полностью восстановлена.

Регенерация эллипсоидной зоны следовала за восстановлением ELM и протекала более медленно. Через 1 месяц протяженность дефекта EZ почти в три раза превышала протяженность дефекта ELM и составляла  $397,61 \pm 355,91$  мкм, а ее полное восстановление было отмечено только на 4/34 (12,5%) глазах. Через 3 месяца протяженность дефекта EZ сократилась до  $281,19 \pm 244,34$  мкм. На 10/34 (31,3%) глазах произошла полная регенерация EZ; через 6 месяцев дефект EZ составил

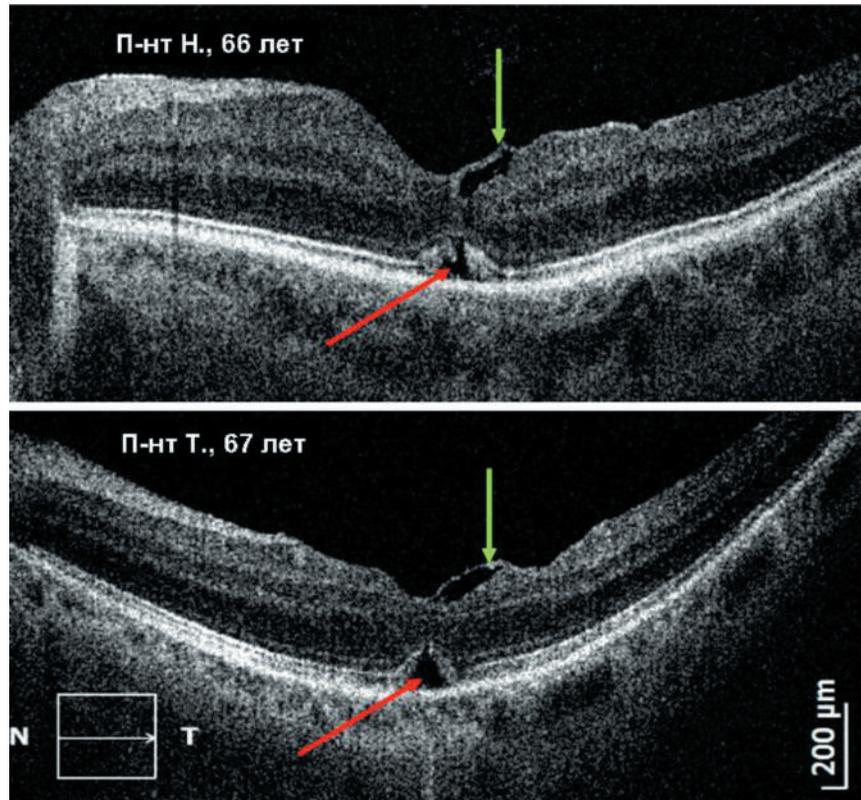


Рис. 2. Через 2 месяца после операции у пациентов могут сохраняться зоны временной отслойки нейроэпителия (красные стрелки) и лоскуты ВПМ (зеленые стрелки)

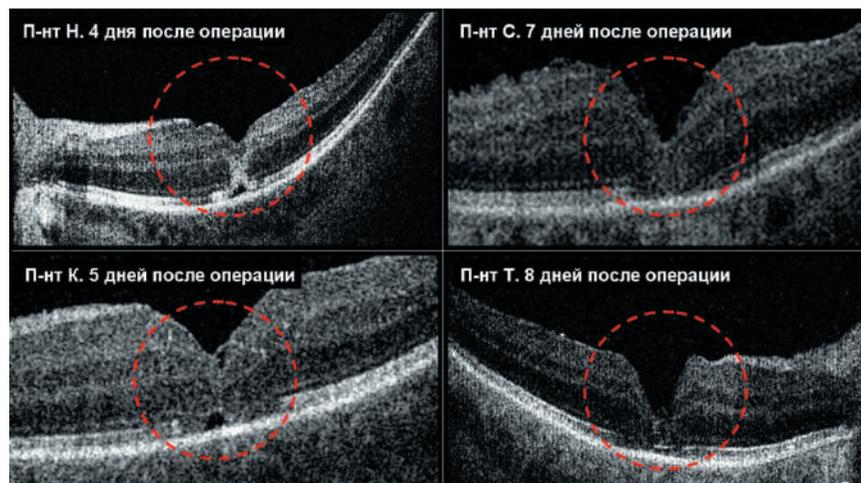


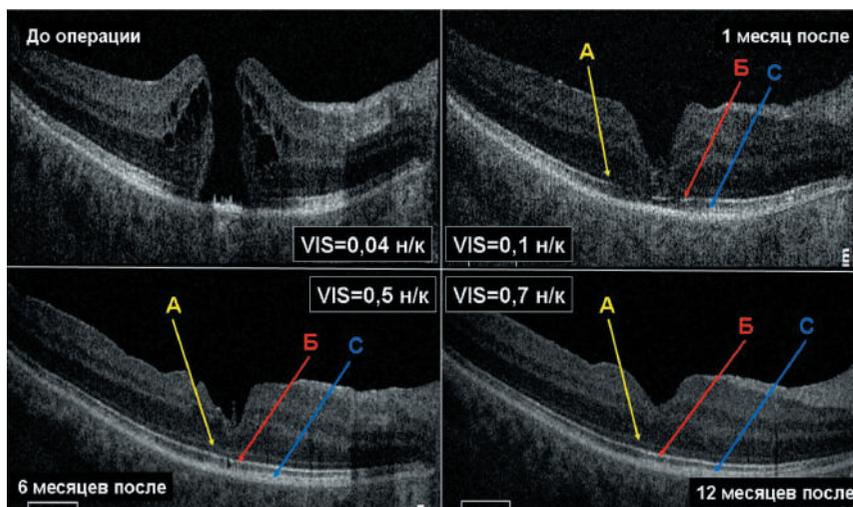
Рис. 3. Примеры формирования «глиальной пробки», заполняющей макулярный разрыв, у пациентов в первые дни после операции

$224,27 \pm 301,61$  мкм (на 15/32, 46,9% глазах – полное восстановление); через 12 месяцев протяженность дефекта EZ составила  $91,29 \pm 212,55$  мкм (на 23/32, 71,8% глазах было зарегистрирована полная регенерация EZ).

Интердигитативная зона длительное время дифференцировалась

очень плохо из-за ее слияния с гиперрефлективной линией пигментного эпителия сетчатки. Лишь к 6 и 12 месяцам наблюдения можно было судить о ее регенерации у 18 и 26 из 32 пациентов соответственно.

Максимально скорректированная острота зрения к 12-му меся-



**Рис. 4.** Динамика регенерации микроструктур фовеолярной области пациента Т., 65 лет с ППМО (MH height – 465, MLD – 415, BD – 880 мкм): через 1 мес. после операции сохраняются дефекты ELM (желтая стрелка), EZ (красная стрелка) и IZ (синяя стрелка); через 6 мес. – полная регенерация ELM, частичное EZ и IZ; через 12 мес. – полная регенерация ELM, EZ и IZ

цу наблюдения существенно повысилась – с  $0,08 \pm 0,03$  до  $0,37 \pm 0,19$  ( $p < 0,05$ ).

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Регенеративные процессы в микроструктурах фовеолярной зоны носят поэтапный характер и прослеживаются на протяжении одного года после хирургии ППМО методом «височный перевернутый ВПМ-лоскут». Суть процессов: перекрытие ППМО лоскутами ВПМ, заполнение его просвета «глиальной пробкой», восстановление НПМ, эллипсоидной и интердигитативной зон.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Duker J., Kaiser P., Binder S. et al. The international vitreomacular traction study group classification of vitreomacular adhesion, traction and macular hole.

Ophthalmology. 2013; 120(12): 2611-2619.

2. Michalewska Z., Michalewski J., Dulczewska-Cichecka K. et al. Temporal inverted internal limiting membrane flap technique versus classic inverted internal limiting membrane flap technique: a comparative study. Retina. 2015; 35(9): 1844-1850.

3. Бикбов М.М., Ярмухаметова А.Л., Хисматуллин Р.Р. и др. Структура центральной области сетчатки при закрытии идиопатического макулярного разрыва темпоральным перевернутым лоскутом. Точка зрения. Восток-Запад. 2019; 2: 11-14.

4. Стебнев С.Д., Стебнев В.С., Малов И.В. и др. 3D-визуализация в хирургии идиопатических макулярных разрывов. Современные технологии в офтальмологии. 2020; 1(26): 253-256.

5. Павловский О.А., Ларина Е.А. Морфология сетчатки при оперативном лечении фовеолярного дефекта. Современные технологии в офтальмологии. 2020; 1: 209-213.

6. Rizzo S., Tartaro R., Barca F. et al. Internal limiting membrane peeling versus inverted flap technique for treatment of full-thickness macular holes: A comparative study in a large series of patients. Retina. 2018; 38: 73-78.

7. Manasa S., Kakkar P., Kumar A. et al. Comparative evaluation of standard ILM peel with inverted ILM flap technique in large macular holes: a prospective, randomized study. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. Retina. 2018; 49: 236-240.

8. Xu Q., Luan J. Internal limiting membrane flap technique in macular hole surgery. Int. J. Ophthalmol. 2020; 13(5): 822-831.

9. Shen Y., Lin X., Zhang L. et al. Comparative efficacy evaluation of inverted internal limiting membrane flap technique and internal limiting membrane peeling in large macular holes: a systematic review and meta-analysis. BMC Ophthalmol. 2020; 20: 14-19.

10. Chen G., Tzekov R., Jiang F. et al. Inverted ILM flap technique versus conventional ILM peeling for idiopathic large macular holes: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2020; 15(7). doi:10.1371/journal.pone.0236431.

11. Caprani S., Donati S., Bartalena L. et al. Macular hole surgery: the healing process of outer retinal layers to visual acuity recovery. Eur. J. Ophthalmol. 2017; 27(2): 235-239.

12. Bonnska K., Nawrocki J., Michalewska Z. Mechanism of flap closure after the inverted internal limiting membrane flap technique. Retina. 2018; 38(11): 2184-2189.

13. Kase W. Clinical and histological evaluation of large macular hole surgery using the inverted internal limiting membrane flap technique. Clin. Ophthalmol. 2017; 1(11): 9-14.

14. Kitao M., Wakabayashi T., Nishida K. et al. Long-term reconstruction of foveal microstructure and visual acuity after idiopathic macular hole repair: three-year follow-up study. Br. J. Ophthalmol. 2019; 103(2): 238-244.

15. Hu X., Pan Q., Zheng J. Foveal microstructure and visual outcomes of myopic macular hole surgery with or without the inverted internal limiting membrane flap technique. Br. J. Ophthalmol. 2019; 103: 1495-1502.

16. Zou J. The macular microstructure repair and predictive factors of surgical outcomes after vitrectomy for idiopathic macular hole. Int. J. Ophthalmol. 2019; 12(5): 852-857.

17. El Baha S-M., Elbaha O., Abouhoussein M.A. The Pigtail Sign: A New Spectral Domain Optical Coherence Tomography Finding After Inverted ILM Flap Surgery for Idiopathic Macular Hole. Clin. Ophthalmol. 2020; 14: 2577-2581.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-47-50>

## Состояние эндотелиальных клеток роговицы в динамике хирургического лечения возрастной и диабетической катаракты

С.Ю. Тоцкова, А.Э. Бабушкин, Е.М. Гарипова  
ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

**Цель.** В сравнительном аспекте оценить состояние эндотелия роговицы у пациентов с диабетической и незрелой возрастной катарактой до и в отдаленные сроки после факоемульсификации.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось всего 25 пациентов (43 глаза), из них 12 мужчин и 13 женщин. Средний возраст –  $66,4 \pm 10,1$  лет. Срок после факоемульсификации катаракты (ФЭК) составил в среднем  $5,6 \pm 1,7$  года. Выделено 2 группы пациентов: в I (основную) группу вошли 10 больных (16 глаз) с диабетической катарактой. II группу (контрольную) составили 15 пациентов (27 глаз) с незрелой возрастной катарактой (НВК), не страдающие диабетом.

До и после ФЭК исследовали центральную толщину роговицы (ЦТР), а также полимегатизм, плеоморфизм и плотность эндотелиальных клеток (ПЭК) с помощью эндотелиального микроскопа EM-2000 (Nidek, Япония).

**Результаты.** В отдаленные сроки после факоемульсификации катаракты выявлена тенденция к снижению плотности эндотелиаль-

ных клеток (ПЭК) роговицы у пациентов, прооперированных по поводу незрелой возрастной и, особенно, диабетической катаракты (в 1,5 раза). Исходные данные ПЭК у больных с последней, в сравнении с НВК, также оказались меньше. Отмечена тенденция к уменьшению процента гексагональности и количества нормальных клеток эндотелия, а также увеличение коэффициента их полимегатизма после ФЭК у больных с СД в сравнении с пациентами без него.

**Заключение.** Проведенное исследование показало, что факоемульсификация диабетической катаракты сопряжена с более выраженным повреждением эндотелия роговицы при сравнении с группой НВК. При проведении ФЭК с имплантацией ИОЛ, особенно у пациентов с диабетической катарактой, следует обращать внимание на изначально возможную меньшую ПЭК и учитывать это обстоятельство при проведении факоемульсификации.

**Ключевые слова:** диабетическая катаракта, хирургическое лечение, факоемульсификация, эндотелиальная микроскопия, эндотелиальные клетки роговицы. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:47–50.

### ABSTRACT

#### The state of corneal endothelial cells in the dynamics of surgical treatment of age-related and diabetic cataracts

S.Yu. Totskova, A.E. Babushkin, E.M. Garipova  
Ufa Eye Research Institute, Ufa

**Purpose.** To assess the state of the corneal endothelium in patients with diabetic and immature age-related cataracts before and in the long term after phacoemulsification.

**Material and methods.** There were 25 patients (43 eyes) under observation in total. The average age is  $66.4 \pm 10.1$  years. There were 12 men and 13 women among the surveyed. The average time after cataract phacoemulsification was  $5.6 \pm 1.7$  years. There were 2 groups of patients: group I (main) included 10 patients (16 eyes) with diabetic cataract, group 2 (control) consisted of 15 patients (27 eyes) with immature senile cataract (ISC) without diabetes.

Before and after phacoemulsification the central corneal thickness (CCT), as well as polymegatism, pleomorphism, and corneal endothelial cell density (ECD) were studied using an EM-2000 endothelial microscope (Nidek, Japan).

**Results.** In the long-term period after cataract phacoemulsification there was decreasing trend in the corneal endothelial cell density (ECD)

as in patients operated on for immature senile and especially diabetic cataracts (by 1.5 times). The initial data of ECD in patients with diabetic cataract in comparison with ISC were lower although not significantly. There was also a decreasing trend in the percentage of hexagonality and the number of normal endothelial cells, as well as an increase in the coefficient of their polymegatism after phacoemulsification in patients with DM in comparison with patients without it.

**Conclusion.** The study showed that phacoemulsification of diabetic cataracts is associated with more pronounced damage to the corneal endothelium when compared with the ISC group. During phacoemulsification with IOL implantation, especially in patients with diabetic cataracts, you should pay attention to the initially possible smaller ECD and take this circumstance into account when performing phacoemulsification.

**Key words:** diabetic cataract, surgical treatment, phacoemulsification, endothelial microscopy, corneal endothelial cells. ■

Point of View. East – West. 2021;1:47–50.

Эндотелий роговицы представляет собой один слой плоских шестигранных клеток, выстилающий заднюю поверхность роговицы. Эндотелиальные клетки роговицы не способны делиться и регенерировать.

Нарушение основной физиологической функции клеток эндотелиального слоя роговицы, направленной на поддержание постоянства стромы в дегидратированном состоянии, приводит к отеку, помутнению роговицы и снижению зрения. Развитие таких нарушений может происходить после офтальмологических операций, в частности, факоэмульсификации катаракты (ФЭК).

Показателем количественных изменений роговицы является плотность эндотелиальных клеток, которая в норме у человека в возрасте 40–60 лет составляет 2400–3200 клеток на мм<sup>2</sup>. Существует обратная зависимость между возрастом и плотностью эндотелиальных клеток роговицы.

Индикаторами функциональных резервов эндотелия являются такие параметры, как коэффициент вариации и процент гексагональности эндотелиальных клеток. В норме коэффициент вариации составляет 0,22–0,31; процент гексагональности ~60%. Увеличение размеров клеток (полимегатизм) и уменьшение гексагональности (плеоморфизм) коррелируют с уменьшением защитных свойств эндотелиальных клеток роговицы [1].

В научной литературе вопрос электронной микроскопии роговицы изучен с различных позиций. В ряде исследований показаны морфологические изменения эндотелия роговицы в отдаленном периоде наблюдения после радиальной кератотомии, при псевдоэкзофликтном синдроме, при кератоконусе, при первичной открытоугольной глаукоме и т.д. Другие научные труды показывают преимущества тех или иных модификаций хирургического подхода при патологии роговицы и хрусталика, оказывающих минимальное воздействие на эндотелиальный слой роговицы [2–5].

Гипергликемия при сахарном диабете (СД) оказывает токсический эффект практически на все ткани организма. Офтальмологиче-

ские осложнения, связанные с СД, проявляются чаще всего со стороны сетчатки. Они приводят к потере зрения у большинства пациентов с СД, а диабетическая ретинопатия считается наиболее распространенной причиной потери зрения у больных старше 50 лет. На втором месте по частоте поражений органа зрения у больных СД стоит катаракта. В отличие от возрастной, диабетическая катаракта прогрессирует очень быстро и может развиваться в течение 2–3 месяцев, нескольких дней и даже часов (при диабетическом кризе). Причем у значительно числа больных катаракта сочетается с ретинопатией, что далеко не всегда гарантирует благоприятный исход операции. Известно, что полостные операции при СД чаще сопровождаются осложнениями [6].

Следует отметить, что при обследовании больных СД врачи заостряют внимание чаще всего на распространенном, но позднем осложнении СД – диабетической ретинопатии. При этом они упускают из виду изменения роговицы, а они в виде диабетической кератопатии также имеются у большинства больных СД [7].

Повсеместное распространение заболеваемости СД, а также высокая распространенность катаракты (более чем у 80% лиц старше 40 лет) и поражения роговицы обуславливают актуальность изучения особенностей эндотелия роговицы у данной категории пациентов в динамике факоэмульсификации катаракты.

## ЦЕЛЬ

В сравнительном аспекте оценить состояние эндотелия роговицы у пациентов с диабетической и незрелой возрастной катарактой до и в отдаленные сроки после факоэмульсификации.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 25 пациентов (43 глаза) в возрасте от 29 до 80 лет (средний возраст – 66,4±10,1 лет). Среди обследованных было 12 мужчин и 13 женщин. Средний период наблюдения после ФЭК составил 5,6±1,7 лет.

Все пациенты в зависимости от патологии были разделены на 2 группы. В основную группу вошли 10 пациентов (16 глаз) с осложненной (диабетической) катарактой. Продолжительность компенсированного (в большинстве случаев) СД 2-го типа на момент операции – 7,6±8,0 лет. Контрольную группу составили 15 больных (27 глаз) с незрелой возрастной катарактой (НВК), не страдающих сахарным диабетом.

Из исследуемых групп были исключены пациенты с первичной дистрофией роговицы, глаукомой, а также с травматическими поражениями глаза.

Помимо традиционных офтальмологических методов исследования, включающих визометрию, биомикроскопию переднего отрезка глаза, прямую и обратную офтальмоскопию в условиях медикаментозного мидриаза, тонометрию, периметрию, рефракто- и кератометрию, ультразвуковую диагностику глаза, всем пациентам выполняли эндотелиальную микроскопию с использованием аппарата Tomey EM-2000 (Nidek, Япония). До и после факоэмульсификации катаракты исследовали центральную толщину роговицы (ЦТР), а также плотность, полимегатизм и плеоморфизм эндотелиальных клеток.

Статистический анализ исследуемых параметров проведен с использованием программы SPSS 10.0.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Сравнительный анализ результатов бесконтактной электронной микроскопии эндотелиальных клеток роговицы пациентов, страдающих и не страдающих сахарным диабетом, выявил определенные количественные и качественные различия как до, так и после факоэмульсификации катаракты.

Диапазон значений ЦТР у пациентов обеих групп варьировал от 474 до 568 мкм, составив в среднем 524,5 мкм. Средние значения показателя ЦТР у пациентов обеих групп представлены в *таблице 1*.

Из *таблицы 1* видно, что наибольшее в среднем значение ЦТР до проведения факоэмульсификации катаракты наблюдалось в группе паци-

ентов с СД, чем у больных без него – 540 против 517. После ФЭК у лиц без диабета значение ЦТР увеличилось в среднем на 18,4 мкм, а у пациентов с диабетом, наоборот, снизилось на 1,5 мкм. Следует, однако, отметить, что указанные различия оказались статистически недостоверными, возможно, из-за относительно небольшого числа наблюдений.

Наши исследования показали, что несколько большая плотность эндотелиальных клеток роговицы, по сравнению с группой контроля, до операции наблюдалась у пациентов с диабетической катарактой: 2425 против 1746 (табл. 2). После ФЭК прослеживалась тенденция к снижению в 1,5 раза количества эндотелиальных клеток роговицы: у пациентов с незрелой возрастной катарактой – на 705 кл/мм<sup>2</sup>, с диабетической катарактой – на 679,5 кл/мм<sup>2</sup>.

Коэффициент варируемости размера эндотелиальных клеток роговицы до и после фактоэмульсификации практически не менялся, но у лиц с диабетической катарактой он оказался выше примерно на 3%, чем в группе контроля.

До выполнения операции процент гексагональности эндотелиальных клеток роговицы в основной группе преобладал над таковым в группе контроля (также примерно на 3%). Однако в отдаленном периоде после ФЭК в основной группе наблюдалось снижение плеоморфизма клеток на 7%, тогда как в контрольной группе процент гексагональности эндотелиальных клеток практически не изменился.

Таблица 1

Средние показатели центральной толщины зоны роговицы до- и после фактоэмульсификации катаракты		
Группа	Срок наблюдения	ЦТР
Основная	До операции	540,5 ± 37,8
	После операции	539,0 ± 41,2
Контрольная	До операции	517,0 ± 39,4
	После операции	535,4 ± 31,1

Примечание: разница между группами статистически недостоверна.

Количество нормальных клеток эндотелия в группе пациентов с диабетической катарактой до операции было выше, чем у пациентов с незрелой возрастной катарактой – в среднем на 37,8 кл/мм<sup>2</sup>. После хирургического вмешательства в обеих сравниваемых группах прослеживалась тенденция к снижению числа нормальных эндотелиальных клеток роговицы. Однако, если у пациентов с НВК это уменьшение было на 25,2 кл/мм<sup>2</sup> (в 1,1 раза), то у больных, перенесших ФЭК+ИОЛ по поводу диабетической катаракты, прослеживалась отчетливая тенденция – снижение уже на 77,4 кл/мм<sup>2</sup> (в 1,6 раза).

цы у пациентов, прооперированных по поводу незрелой возрастной и, особенно – диабетической катаракты. Исходные данные ПЭК у больных с последней, в сравнении с НВК, также оказались несколько меньше. Отмечена также тенденция к уменьшению процента гексагональности и количества нормальных клеток эндотелия, а также увеличению коэффициента их полимегатизма после ФЭК у больных с СД в сравнении с пациентами без него. Вероятно, это связано со снижением функциональных резервов эндотелия роговицы на оперативное ее воздействие у лиц, страдающих сахарным диабетом. Хотя надо отметить, что данные научной литературы в этом отношении противоречивы [7].

Учитывая высокую частоту развития помутнения хрусталика при СД, а также повышенную чувствительность эндотелия роговицы к повреждающим факторам при проведении ФЭК с имплантацией ИОЛ,

## ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в отдаленные сроки после фактоэмульсификации катаракты нами была выявлена тенденция к снижению (в 1,5 раза) плотности эндотелиальных клеток рогови-

Таблица 2

Морфологические показатели эндотелиальных клеток роговицы в исследуемых группах					
Группы наблюдения	Срок наблюдения	Характеристика эндотелиальных клеток			
		Плотность клеток эндотелия (количество клеток/мм <sup>2</sup> )	Полимегатизм клеток эндотелия (коэффициент вариаций – CV, %)	Плеоморфизм клеток эндотелия (% гексагональности)	Количество нормальных клеток эндотелия (количество клеток/мм <sup>2</sup> )
Основная	до операции	2425,5±358,7	36,5±3,3	55,5±7,1	215,5±29,7
	после операции	1746,2± 257,5	36,4±5,7	48,5±5,9	138,1±36,3
Контрольная	до операции	2308,1±293,6	33,7±6,1	52,7±4,4	177,7±28,3
	после операции	1603,8±324,3	33,8±4,2	53,3±6,2	152,5±35,9

Примечание: \* – статистическая достоверность сравниваемых показателей отсутствует.

у пациентов с диабетической катарактой необходимо оценивать количественные и качественные параметры эндотелия роговицы до оперативного вмешательства (с учетом изначально возможной относительно небольшой ПЭК) и проводить мониторинг их в отдаленные сроки после факоэмульсификации.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование показало, что факоэмульсификация диабетической катаракты обуславливает более выраженное повреждение эндотелия роговицы, чем аналогичное хирургическое вмешательство при НВК. При проведении ФЭК с имплан-

тацией ИОЛ, особенно у пациентов с диабетической катарактой, следует обращать внимание на изначально возможную небольшую ПЭК и учитывать это обстоятельство при проведении факоэмульсификации, несмотря на высокую технологичность данного оперативного вмешательства.

### ЛИТЕРАТУРА

1. DelMonte D.W., Kim T. Anatomy and physiology of the cornea. J. Cataract Refract. Surg. 2011; 37:588-598.
2. Кузнецов И.В., Кузнецова В.И. Эндотелиальная микроскопия роговицы после имплантации заднекамерных факичных интраокулярных линз в отдаленном периоде. Точка зрения. Восток-Запад. 2016; 2: 49-51.

3. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Суркова В.К., Пасикова Н.В. Количественная и качественная оценка состояния эндотелиальных клеток роговицы в отдаленном периоде после передней радиальной кератотомии. Офтальмология. 2016; 13(4): 241-246.

4. Апостолова А.С., Гурджиян К.М., Шипилов В.А. Состояние эндотелия роговицы при псевдоэкзофоллиативном синдроме (по данным эндотелиальной микроскопии). Офтальмология. 2017; 14(4): 347-354.

5. Рожко Ю.И. Континуум эндотелия роговой оболочки при первичной открытоугольной глаукоме. Проблемы здоровья и экологии. 2009; 5: 116-120.

6. Можеренков В.Р., Прокофьева Г.Л., Усова Л.А. Глазные проявления сахарного диабета. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002; 1: 31-34.

7. Бикбов М.М., Суркова В.К. Роговица и ее изменение при сахарном диабете. Сахарный диабет. 2016; 19(6): 479-485.



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

## Программы

### повышения квалификации в системе НМО

1. Трансканаликулярная лазерная эндоскопическая дакриоцисториностомия (36 ч.)
2. Лазерные методы лечения в офтальмологии (36 ч.)
3. Диагностика и антивазопролиферативная терапия макулярной патологии (36 ч.)
4. Кросслинкинг роговицы (18 ч.)
5. Офтальмология (144 ч.)
6. Офтальмология (детство) (144 ч.)

Заявки оформляются на портале [edu.rosminzdrav.ru](http://edu.rosminzdrav.ru)



### Обучение на рабочем месте по различным темам

длительностью от 3 дней до 4 месяцев (по индивидуальным заявкам)

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90

тел. (347) 272-33-61

[obrottdel@yandex.ru](mailto:obrottdel@yandex.ru)

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-51-53>

## Использование аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, в хирургии идиопатического макулярного отверстия различного диаметра

Р.З. Шамратов, Л.Ш. Рамазанова, О.А. Напылова

*Кафедра оториноларингологии и офтальмологии Астраханского ГМУ, Астрахань*

### РЕФЕРАТ

Тактика хирургического лечения макулярного разрыва может быть различной и зависит от его диаметра и стадии заболевания.

**Цель.** Изучить результаты хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов различного диаметра с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находились 15 пациентов (15 глаз). После витрэктомии проводили пилинг внутренней пограничной мембраны. Интравитреально вводили аутоплазму, богатую тромбоцитами. Срок наблюдения составил 1 месяц.

**Результаты.** В результате хирургического лечения нам удалось добиться закрытия отверстия, восстановления анатомии фовеа и повышения остроты зрения у всех пациентов.

**Заключение.** Согласно оценке результатов, полученных в проводимом исследовании, применение данной технологии является эффективным и перспективным методом лечения, основанным на стимуляции собственного регенераторного потенциала тканей.

**Ключевые слова:** макулярный разрыв, хирургическое лечение, витрэктомия, аутоплазма, богатая тромбоцитами, острота зрения. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:51–53.

### ABSTRACT

#### Platelet-rich plasma in surgery of various diameters idiopathic macular holes

R.Z. Shamratov, L.Sh. Ramazanova, O.A. Napylova

*Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology «Astrakhan State Medical University», Astrakhan*

The tactics of surgical treatment of the macular hole can be different and depends on the stage and diameter of the disease.

**Purpose.** To study the results of surgical treatment of idiopathic macular detachments of various diameters with the use of autoplasm enriched with platelets.

**Material and methods.** We observed 15 patients (15 eyes). Internal limiting membrane was peeled after vitrectomy. Platelet-rich autoplasm was injected intravitreally. The observation period was 1 month.

**Results.** As a result of surgical treatment, we were able to close the opening in all cases, restore the anatomy of the fovea and improve visual acuity in all patients.

**Conclusion.** According to the assessment of the results obtained in the ongoing study, the use of this technology is an effective and promising treatment method based on the stimulation of the tissues' own regenerative potential.

**Key words:** macular hole, surgical treatment, vitrectomy, platelet-rich plasma, visual acuity. ■

Point of View. East – West. 2021;1:51–53.

Макулярные разрывы встречаются у 0,4% населения и являются одной из причин снижения центральной остроты зрения у лиц пожилого возраста [1]. На современном этапе развития витреоретинальной хирургии в их лечении достигнуты определенные успехи. В последние годы одним из актуальных направлений хирургии

макулярных разрывов является методика применения в ходе операции аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами (PRP – Platelet-rich plasma).

Активное участие тромбоцитов в процессах регенерации поврежденных тканей привело к идее использовать их в клинических ситуациях, когда требуется быстрый регенеративный эффект. В крови человека со-

держится от 200000 до 400000 тромбоцитов на мкл. Клинически значимой считается аутоплазма, имеющая концентрацию тромбоцитов в 4 раза больше, т.е.  $\geq 1000000$  тромбоцитов на мкл [2]. Выделяется PRP методом центрифугирования аутокрови с помощью специальных пробирок. После разделения форменных элементов крови остается плазма с тромбо-

цитами, концентрация которых превосходит исходную в 4–6 раз. Метод является совершенно безопасным, недорогим и доступным.

### ЦЕЛЬ

Изучить результаты хирургического лечения идиопатических макулярных разрывов различного диаметра с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 15 пациентов в возрасте от 50 до 76 лет, из них 8 женщин и 7 мужчин. Они были разделены на группы в зависимости от размера макулярного отверстия (МО): малой величины ( $\leq 250 \mu\text{м}$ ), средней ( $>200 \leq 400 \mu\text{м}$ ) и большой ( $>400 \mu\text{м}$ ).

МО малой величины было у 5 пациентов, при этом размер его варьировал от 90 до 240  $\mu\text{м}$  (в среднем  $176,8 \pm 49,3$ ). Корригированная острота зрения (КОЗ) вдаль составила в среднем  $0,3 \pm 0,1$  ( $0,1-0,4$ ), среднее значение светочувствительности сетчатки –  $13,8 \pm 2,0$  дБ.

МО среднего диаметра диагностировано у 5 пациентов, размер его колебался от 262 до 392  $\mu\text{м}$  (в среднем  $304,3 \pm 37,9$ ). Острота зрения варьировала от 0,03 до 0,3 и в среднем составила  $0,2 \pm 0,1$ , а среднее значение светочувствительности сетчатки зафиксировано на уровне  $15,1 \pm 1,3$  дБ.

У 5 больных был большой диаметр отверстия, размером в пределах от 500 до 1024  $\mu\text{м}$  (в среднем  $645,3 \pm 184,2$ ); КОЗ в среднем составила  $0,06 \pm 0,1$  ( $0,03-0,3$ ) и показатели средней светочувствительности сетчатки –  $11,2 \pm 2,6$  дБ.

Всем пациентам в дооперационном и послеоперационном периодах проводилось комплексное офтальмологическое обследование: визометрия, бесконтактная тонометрия, периметрия, авторефрактометрия, офтальмоскопия, оптическая когерентная томография (ОКТ) на приборе Optovue (США).

В результате исследования среднее значение общей светочувствительности (45 точек) подсчитыва-

лось прибором автоматически после каждого обследования. Сопутствующими диагнозами были: миопия, гиперметропия слабой и средней степени, осложненная незрелая катаракта.

Витрэктомии выполняли по стандартной 3-портовой методике 27 G на аппарате Stellaris PS Bausch&Lomb (США). В ходе операций использовались клапанные порты для предупреждения перепадов внутриглазного давления. Всем пациентам проводили заднюю витрэктомии в центральных отделах, после предварительного окрашивания триамцинолоном удаляли заднюю гиалоидную мембрану и проводили пилинг внутренней пограничной мембраны, используя ртутную лампу с желтым фильтром, без окрашивания. После замены сбалансированного физиологического раствора на воздух, проводили аспирацию интраретинальной жидкости рукояткой backflash.

Мы не использовали механическое сближение краев разрыва, учитывая травматичность данной процедуры. На макулярную зону нанесли 2–3 капли PRP, предварительно приготовленной из венозной крови пациента с помощью набора YCELLBIO-KIT и центрифуги. В раннем послеоперационном периоде всем пациентам в течение 2 часов после операции было рекомендовано нахождение в положении лицом вниз.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оперативное вмешательство было выполнено в полном объеме без каких-либо осложнений во всех случаях. В послеоперационном периоде анатомические результаты операции оценивались с помощью оптического когерентного томографа. Они считались успешными при полном закрытии разрыва, при котором происходило сближение краев с отсутствием анатомического дефекта нейроэпителлия. Субъективно все пациенты отмечали улучшение центрального и цветового зрения, контрастной чувствительности.

Через 1 месяц во всех 15 случаях достигнуто полное закрытие макулярного отверстия с формировани-

ем фовеолярной ямки. У пациентов с малым диаметром отверстия в сроки наблюдения через месяц после хирургического вмешательства острота зрения вдаль повысилась с 0,3 до 0,5. Светочувствительность сетчатки при этом снизилась с  $13,7 \pm 1,9$  до  $11,1 \pm 1,5$  дБ.

У пациентов со средним диаметром отверстия острота зрения вдаль повысилась с 0,2 до 0,4, а светочувствительность сетчатки составила в среднем  $11,9 \pm 1,1$  дБ. У группы пациентов с большим МО в те же сроки наблюдения острота зрения повысилась наиболее значительно – с  $0,06 \pm 0,1$  до  $0,1 \pm 0,1$ , показатели светочувствительности сетчатки изменились с  $11,2 \pm 2,2$  до  $10,3 \pm 3,1$  дБ.

Подъема внутриглазного давления в указанные сроки наблюдения не регистрировалось. Через 1 месяц, по данным ОКТ, рецидивов макулярных разрывов не выявлено.

В послеоперационном периоде пациентам при стандартной хирургии рекомендуется положение «лицом вниз» от одной до четырех недель, что в корне меняет качество жизни пациентов на данный период времени. В некоторых случаях, учитывая тяжелый общесоматический статус пациента, данный способ становится неудобен, а иногда практически невыполнимым. Применение PRP позволяет сократить время вынужденного положения. В приведенном исследовании после операции положение «лицом вниз» рекомендовалось пациентам на 2 часа.

Содержащиеся в тромбоцитах  $\alpha$ -гранулы богаты факторами роста PDGF, EGF, FGF, а также изоформы AA, AB, BB, TGF  $\beta$ , инсулинподобный ростовой фактор (IGF). Поврежденная ткань, контактируя с тромбоцитами, приводит к дегрануляции  $\alpha$ -гранул с активным выделением трофических факторов в зону поражения [3]. В свою очередь происходит активация регенеративных реакций с поверхностью фовеа, инициируя привлечение в зону повреждения резидентных стволовых клеток и стимуляцию их органоспецифической дифференцировки. В процессе получения PRP используется антикоагулянт – раствор цитратного гемоконсерванта с декстрозой, который создает, в отличие от гепариноподобных

препаратов, временное торможение активации тромбоцитов. Такой подход позволяет проводить сепарацию неактивированных тромбоцитов от других компонентов крови. При введении в ткань цитрат быстро растворяется, к тромбоцитам поступают ионы кальция, что приводит к их активации и выбросу трофических факторов [4].

Приведенная технология имеет ряд преимуществ: она проще в исполнении, в сравнении с формированием инвертированного лоскута, не требует повторного вмешательства, как при тампонаде силиконовым маслом, и позволяет получить хорошие результаты без больших материальных затрат, так как PRP получают из собственной крови пациента [5].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате хирургического лечения с применением аутоплазмы, обогащенной тромбоцитами, нам удалось получить полное восстановление анатомии фovea с повышением остроты зрения у всех пациентов с макулярными разрывами. Это свидетельствует о том, что использование PRP в хирургии макулярных разрывов является эффективным и перспективным методом лечения данной патологии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ачкасов Е.Е., Безуглов Э.Н., Ульянов А.А., Куршев В.В. Применение ауто-

плазмы, обогащенной тромбоцитами, в клинической практике. Биомедицина. 2013; 4: 46-59.

2. Захаров В.Д., Шкворченко Д.О., Какунина С.А. и др. Отдаленные результаты в хирургии идиопатических макулярных разрывов с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. Таврический медицинко-биологический вестник. 2018; 3: 35-39.

3. Шкворченко Д.О., Захаров В.Д., Крушина Е.А. и др. Хирургическое лечение первичного макулярного разрыва с применением богатой тромбоцитами плазмы крови. Офтальмохирургия. 2017; 3: 27-30.

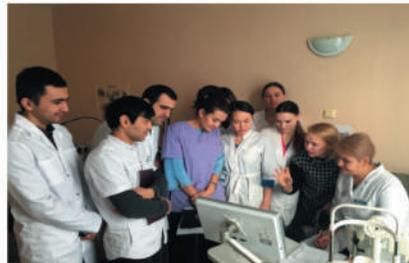
4. Salter A.B., Folgar F.A., Weissbrot J., Wald K.J. Macular hole surgery prognostic success rates based on macular hole size. Ophthalmic Surg. Lasers Imaging. 2010; 43(3): 184-189.

5. Шамратов Р.З., Рамазанова Л.Ш., Напылова О.А. Отдаленные результаты применения богатой тромбоцитами плазмы крови (PRP) в хирургии макулярных разрывов различного диаметра. Сб. тр. Киров; 2019: 56-59.



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

**Приглашаем выпускников ВУЗов на обучение в ординатуре  
по специальности 31.08.59 - Офтальмология**



450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90 тел. +7 (347) 272-33-61 e-mail: [obrotdel@yandex.ru](mailto:obrotdel@yandex.ru) [www.ufaeyeinstitute.ru](http://www.ufaeyeinstitute.ru)

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-54-55>

## Слезотечение у пациентов после высокодозной терапии радиоактивным йодом

В.Д. Ярцев, Е.Л. Атькова

ФГБНУ «НИИ глазных болезней», Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Оценить частоту развития слезотечения у пациентов, перенесших высокодозную терапию радиоактивным йодом.

**Материал и методы.** Анкетированы 500 пациентов после терапии радиоактивным йодом (группа 1-я) и 654 добровольца (группа 2-я). Спрашивали, отмечал ли опрашиваемый за последний месяц слезотечение, в случае положительного ответа уточняли, сколько раз в течение дня необходимо вытирать слезу, сопоставляя результат со шкалой Мунк.

**Результаты.** Пациенты группы 1 в 232 случаях отмечали слезотечение, опрошенные из группы 2 – в 186 случаях. Слезотечение встре-

чалось чаще у пациентов группы 1 (46% случаев), чем у добровольцев группы 2 (27% случаев). Выраженное слезотечение отмечено у 8,8% пациентов группы 1 и у 3,5% опрошенных группы 2. Различия между значениями статистически достоверны.

**Заключение.** После высокодозной терапии радиоактивным йодом у пациентов в 8,8% случаев развивается выраженное слезотечение, что чаще, чем в целом в популяции. Это может быть связано с развитием вторичной облитерации слезоотводящих путей.

**Ключевые слова:** слезотечение, непроходимость слезоотводящих путей, радиойодтерапия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:54–55.

### ABSTRACT

#### Epiphora in patients after high-dose radioiodine therapy

V.D. Yartsev, E.L. Atkova

Scientific Research Institute of Eye Diseases, Moscow

**Purpose.** To estimate the frequency of tearing in patients after high-dose radioiodine therapy.

**Materials and Methods.** The survey was conducted in 500 patients after radioiodine therapy (group 1) and 654 volunteers (group 2). We asked whether the respondent noticed epiphora last month, in case of a positive answer we specified how many times during the day it was necessary to wipe the tear, comparing the result with Munk scale.

**Results.** The patients of group 1 noticed tearing in 232 cases, the respondents of group 2 noticed it in 186 cases. Epiphora was more frequent in patients of group 1 (46 % of cases), rather than in volunteers

of group 2 (27 % of cases). Excessive tearing was noticed in 8.8 % of patients of group 1 and 3.5 % of respondents of group 2. The difference was statistically significant.

**Conclusion.** 8.8 % of patients complain about excessive tearing after high-dose radioiodine therapy, which is more frequent than in the general population. This may be related to secondary acquired nasolacrimal duct obstruction.

**Key words:** epiphora, nasolacrimal duct obstruction, radioiodine therapy. ■

Point of View. East – West. 2021;1:54–55.

Р асщитовидной железы является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний в России [1]. В качестве одного из способов лечения пациентов с этим заболеванием используют высокодозную терапию радиоактивным йодом. Эта методика высокоэффективна, однако характеризуется возможностью развития ряда осложнений, в том числе офтальмологических. Среди последних – вторичная облитерация слезоотводящих путей [2-5].

Современная теория патогенеза объясняет развитие вышеуказан-

ного осложнения захватом радиоактивного йода специфическим белком-рецептором, экспрессию которого обнаруживают не только в тканях щитовидной железы, но и экстратиреоидно, в частности, в стенке носослезного протока. Имеющиеся сведения относительно распространенности этого осложнения скудны и противоречивы. По различным данным, вторичная облитерация слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом может развиваться у 5-18% пациентов, получавших такое лечение [3, 5-8]. Не-

обходимо отметить, что статистика проведенных исследований не во всех случаях достаточна для получения достоверных сведений, что объясняет целесообразность продолжения исследований в этом направлении.

### ЦЕЛЬ

Оценить частоту развития слезотечения у пациентов, перенесших высокодозную терапию радиоактивным йодом.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В рамках исследования были анкетированы пациенты, перенесшие однократную высокодозную терапию радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы (группа 1), а также добровольцы (группа 2). Размер выборки определяли с учетом планируемой доверительной вероятности 95% и доверительного интервала  $\pm 3\%$ . Группу 1 составили 500 пациентов в возрасте 22–79 лет, группу 2 – 654 добровольца старше 18 лет.

При анкетировании спрашивали, отмечал ли опрошиваемый за последний месяц слезотечение, а в случае, если отмечал, то уточняли, сколько раз в течение дня ему необходимо было вытирать слезу. При этом в группе 1 на уточняющий вопрос ответило 100% опрошенных, в группе 2 – 95% опрошенных, а остальные отказались отвечать.

Полученный ответ сопоставляли со шкалой выраженности слезотечения по Munk, согласно которой 0 баллов соответствует отсутствию слезотечения, 1 балл – необходимости вытирать слезу менее 2 раз в день, 2 балла – от 2 до 4 раз в день, 3 балла – от 5 до 10 раз в день и, наконец, 4 балла – чаще 10 раз в день.

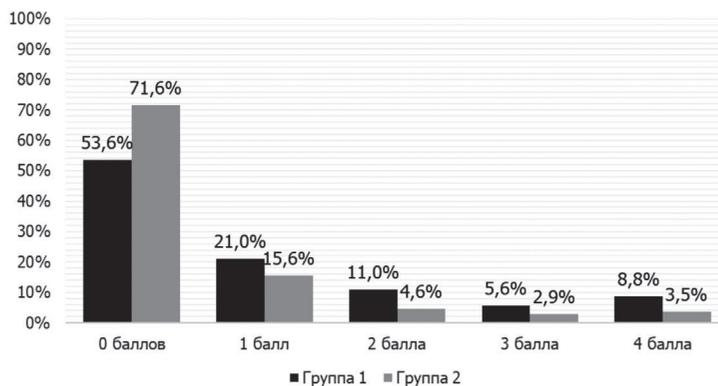
## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе полученных результатов было обнаружено, что пациенты группы 1 в 232 случаях отмечали слезотечение. Последнее оценивалось в 1 балл – у 105 пациентов, в 2 балла – у 55, в 3 балла – у 28 и в 4 балла – у 44. В 268 случаях слезотечения не фиксировали.

Среди группы 2 из 654 опрошенных слезотечение отмечали в 186 случаях. При этом, среди 174 ответивших на поставленный вопрос опрошенных слезотечение в 1 балл было обнаружено в 102 случаях, в 2 балла – в 30, в 3 балла – в 19 и в 4 балла – в 23. В 468 случаях слезотечения отмечено не было.

Графически эти данные показаны на *рисунке*.

Из представленного *рисунка* следует, что слезотечение встречалось чаще у пациентов группы 1 после терапии радиоактивным йодом (46%



**Рис.** Относительное распределение числа опрошенных 1-й и 2-й групп по выраженности слезотечения

случаев), чем у опрошенных добровольцев (27% случаев) группы 2. При этом выраженное слезотечение, оцененное в 4 балла по шкале Munk, было отмечено у 8,8% пациентов группы 1, а также у 3,5% опрошенных группы 2. Различия между этими значениями статистически достоверны.

Из 44 пациентов группы 1 с выраженным слезотечением в клинике были обследованы 10 пациентов. Во всех случаях было обнаружено нарушение слезоотведения, причем в 8 случаях слезоотводящие пути были непроходимы при промывании. Это позволяет предположить, что и в остальных случаях слезотечение было вызвано в большинстве случаев облитерацией слезоотводящих путей.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Из результатов проведенного на основе опроса исследования можно заключить, что после высокодозной терапии радиоактивным йодом у пациентов в 8,8% случаев развивается выраженное слезотечение, определяемое в 4 балла по шкале Munk, что значительно чаще, чем в целом в популяции. Это обстоятельство может быть связано с развитием после терапии радиоактивным йодом вторичной облитерации слезоотводящих путей. Исследование факторов риска развития этого осложнения, а также изучение корреляций формирования вторичной облитерации с клинико-лабораторными данными позволит учитывать их при проведении профилактических меропри-

ятий у пациентов, которым предполагается проведение терапии радиоактивным йодом по поводу рака щитовидной железы.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2018 году. МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» / Под ред. Старинского В.В. М., 2019.
- Ali M.J. Iodine-131 Therapy and Nasolacrimal Duct Obstructions: What We Know and What We Need to Know. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 32(4): 243-248.
- Burns J.A., Morgenstern K.E., Cahill K.V. et al. Nasolacrimal obstruction secondary to I(131) therapy. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* 2004; 20 (2): 126-129.
- Kloos R.T., Duvuuri V., Jhiang S.M. et al. Nasolacrimal drainage system obstruction from radioactive iodine therapy for thyroid carcinoma. *J. Clin Endocrinol. Metab.* 2002; 87 (12):5817-5820. doi:10.1210/jc.2002-020210.
- Ярцев В.Д., Атькова Е.Л. Вторичная облитерация слезоотводящих путей после терапии радиоактивным йодом. *Проблемы эндокринологии.* 2018; 64(6): 397-401.
- Ali M.J., Vyakaranam A.R. et al. Iodine-131 Therapy and Lacrimal Drainage System Toxicity: Nasal Localization Studies Using Whole Body Nuclear Scintigraphy and SPECT-CT. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2017; 33 (1):13-16. doi:10.1097/IOP.0000000000000603.
- Fard-Esfahani A., Farzaneh S., Fallahi B., Beiki D. et al. Nasolacrimal duct obstruction as a complication of iodine-131 therapy in patients with thyroid cancer. *Nucl. Med. Commun.* 2012; 33 (10):1077-1080. doi:10.1097/MNM.0b013e3283570fb8.
- Yartsev V.D., Solodkiy V.A., Fomin D.K. et al. Clinical and Demographic Characteristics of Tearing in Patients after Radioiodine Ablation for Differentiated Thyroid Cancer. *Curr. Eye Res.* 2021:1-5. doi: 10.1080/02713683.2021.1878229.

## Экспериментальное обоснование кросслинкинга склеры

М.М. Бикбов, М.Н. Астрелин

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ»

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Обосновать эффективность и безопасность кросслинкинга склеры (SCXL) под воздействием рибофлавина и ультрафиолетового излучения.

**Материал и методы.** Исследование проводили на кадаверных свиных глазах и глазах кроликов.

**Результаты.** В эксперименте доказано, что кросслинлинг с рибофлавином/ультрафиолетом А приводит к увеличению биомеханической прочности склеральной ткани, изменяя ее структуру и приводя к увеличению плотности упаковки коллагеновых волокон и увеличению диаметра коллагеновых фибрилл, что подтверждает образование дополнительных перекрестных связей между макромолекулами склеры. Установлено отсутствие каких-либо патологических изменений волокон фиброзной оболочки глаза.

Определена проницаемость склеральной ткани для ультрафиолетового излучения диапазона А. На основе полученных данных предложена формула для расчета порогового значения интенсивности ультрафиолетового облучения при проведении процедуры SCXL.

Методами световой микроскопии, электроретинографии и оптической когерентной томографии выявлено, что выполнение SCXL с ри-

бофлавином/ультрафиолетом А при исследованных параметрах безопасно для структур глаза (роговицы, сетчатки и зрительного нерва). Разработана щадящая технология фотополимеризации склеры с использованием устройства «УФалинк С», преимуществом которой является возможность проводить ультрафиолетовое облучение в труднодоступных участках глазного яблока. При этом доказано эффективное повышение биомеханических прочностных характеристик склеральной ткани и продемонстрировано отсутствие повреждающего воздействия на структуры глаза.

**Заключение.** Рекомендуется клиническое исследование процедуры кросслинкинга склеры с рибофлавином/ультрафиолетом А с предложенными параметрами: мощностью 3 мВт/см<sup>2</sup>, временем облучения 30 минут и предварительным насыщением склеры 0,1%-м водным раствором рибофлавина в течение 20 минут, которые в экспериментах показали свою эффективность и безопасность. При проведении процедуры рекомендуется использовать фотосенсибилизатор рибофлавин на водной основе, без добавления декстрана, который приводит к дегидратации склеры и повышению ее проницаемости для ультрафиолетового света, что увеличивает риск повреждения внутренних оболочек глаза.

**Ключевые слова:** кросслинлинг склеры, ультрафиолет А, рибофлавин, эксперимент, миопия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:56–61.

### ABSTRACT

#### Experimental substantiation of scleral crosslinking

M.M. Bikbov, M.N. Astrelin

Ufa Eye Research Institute, Ufa

**Purpose.** To substantiate the efficacy and safety of scleral collagen cross-linking with riboflavin and ultraviolet radiation.

**Material and methods.** The study was conducted on cadaver porcine eyes and rabbit eyes.

**Results.** It has been experimentally proven that crosslinking with riboflavin / ultraviolet A leads to an increase in the biomechanical strength of the scleral tissue, changing its structure and leading to an increase in the packing density of collagen fibers and an increase in the diameter of collagen fibrils, which confirms the formation of additional crosslinks between scleral macromolecules. The absence of any pathological changes in the fibers of the fibrous membrane of the eye was established.

The permeability of scleral tissue for ultraviolet radiation of the A range was determined. Based on the data obtained, a formula was proposed for calculating the threshold value of the intensity of ultraviolet radiation during the SCXL procedure.

Using the methods of light microscopy, electrorretinography and optical coherence tomography, it was revealed that SCXL with riboflavin / ultraviolet A under the studied parameters is safe for the structures of the eye (cornea, retina and optic nerve). A gentle technology for

photopolymerization of the sclera with the use of the «UFalink S» device has been developed, the advantage of which is the ability to carry out ultraviolet irradiation in hard-to-reach areas of the eyeball. At the same time, an effective increase in the biomechanical strength characteristics of the scleral tissue was proved and the absence of a damaging effect on the structures of the eye was demonstrated.

**Conclusion.** A clinical study of the scleral crosslinking procedure with riboflavin / ultraviolet A with the proposed parameters: irradiance of 3 mW / cm<sup>2</sup>, irradiation time 30 minutes and preliminary saturation of the sclera with 0.1% aqueous solution of riboflavin for 20 minutes, which in experiments have shown their effectiveness and safety, is recommended. During the procedure, it is recommended to use a water-based photosensitizer riboflavin, without the addition of dextran, which leads to dehydration of the sclera and an increase in its permeability to ultraviolet light, which increases the risk of damage to the inner layers of the eye.

**Key words:** scleral crosslinking, ultraviolet A, riboflavin, experiment, myopia. ■

Point of View. East – West. 2021;1:56–61.

Лечение прогрессирующей близорукости до сих пор остается нерешенной проблемой офтальмологии. Склеропластические операции, направленные на предотвращение прогрессирования миопии, заключаются в укреплении склеры биологическими или синтетическими трансплантатами. Однако склеропластика не всегда эффективна, и возможны ее серьезные осложнения. Кроме того, при ней происходит предупреждение растяжения склеры за счет создания внешнего «каркаса», при отсутствии изменения структуры самой склеральной ткани. При прогрессирующей же близорукости одним из ключевых звеньев патогенеза является снижение прочности склеры из-за нарушений ее структуры, снижения количества внутри- и межмолекулярных связей [1]. В связи с этим более патогенетически обоснованным методом лечения заболевания выглядит кросслиндинг склеры – SCXL [2-4].

Кросслиндинг (перекрестное сшивание) – образование дополнительных химических связей между макромолекулами, приводящее к увеличению прочности ткани. Уже более 10 лет данный метод успешно применяется для лечения кератэктазий [5-8]. Высказываются предположения о перспективности использования кросслинкинга (перекрестного сшивания) склеры с рибофлавином/ультрафиолетом А (UVA) при прогрессирующей близорукости.

В ряде экспериментальных работ было показано положительное влияние кросслинкинга на биомеханическую прочность склеральной ткани, замедление прогрессирования смоделированной близорукости [4, 9-11]. Однако лишь единичные работы посвящены гистологическим изменениям, происходящим в склере и других структурах глазного яблока под воздействием ультрафиолетового облучения в присутствии фотосенсибилизатора [12, 13]. Недостаточно изучена возможность использования рибофлавина на основе декстрана при проведении процедуры. Отсутствует четкая система, обосновывающая выбор параметров ультрафиолетового облучения. Кроме того, все исследования проводились с применением аппаратов,

предназначенных для проведения фотохимического кросслинкинга роговицы, а не склеры. Их применение в клинике для ультрафиолетовой обработки экваториальных и заднеполярных областей фиброзной оболочки крайне затруднительно или совсем невозможно.

В связи с этим актуальной является комплексная экспериментальная разработка метода SCXL с рибофлавином/UVA.

## ЦЕЛЬ

Обосновать эффективность и безопасность перекрестного сшивания коллагена склеры под воздействием рибофлавина и ультрафиолетового излучения.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальные исследования проводились на кадаверных свиных глазах, а также глазах кроликов *in vivo* и *ex vivo*.

Влияние SCXL с рибофлавином и UVA на биомеханические свойства склеральной ткани исследовано на 95 кадаверных свиных глазах. На каждом глазу в сагиттальном направлении, начиная от зрительного нерва, выкраивали по 2 параллельных склеральных лоскута размером 4x10 мм. Размеры их определяли с помощью цифрового штангенциркуля. Один из образцов склеры каждого глазного яблока подвергался процедуре кросслинкинга (опытная группа), в которой насыщали 0,1%-м водным раствором рибофлавина-мононуклеотида путем инстилляций в течение 20 минут с последующим облучением ультрафиолетом А с длиной волны  $370 \pm 5$  нм и мощностью  $3 \text{ мВт/см}^2$  – в течение 30 минут с дополнительной инстилляцией раствора фотосенсибилизатора каждые 5 минут. Второй парный образец оставался интактным (контрольная группа). Полученные склеральные лоскуты растягивали вдоль продольной оси на разрывной установке до их полного разрыва. При этом фиксировали величину растяжения образца и затрачиваемую на это силу. Сравнение биомеханической прочности образцов склеры

производили по показателям предела прочности и модуля Юнга.

Также было исследовано влияние SCXL с рибофлавином и UVA на структуру склеральной ткани. Для этого были использованы 15 кадаверных свиных глаз, из которых в сагиттальном направлении, начиная в 2 мм от лимба, выкраивали по 2 параллельных склеральных лоскута прямоугольной формы, размером 4x10 мм. Один из образцов склеры каждого глазного яблока подвергался процедуре SCXL (опытная группа), второй парный образец оставался интактным (контрольная группа). Затем склеральные лоскуты фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина, после проводки через спирты образцы заливали в парафин и готовили гистологические срезы, которые окрашивали по Ван Гизону. Визуальный анализ препаратов выполняли на световом микроскопе Axiostar Plus (Carl Zeiss) при различных увеличениях.

Для оценки влияния SCXL с рибофлавином и УФ-А на ультраструктуру склеральной ткани были использованы также 11 кадаверных свиных глаз, из которых выкраивали по 2 параллельных склеральных лоскута прямоугольной формы, размером 4x10 мм. Один из образцов подвергался процедуре кросслинкинга (опытная группа), второй парный образец оставался интактным (контроль). Образцы склеры соответствующим образом готовили. Сравнительный анализ диаметра коллагеновых фибрилл осуществляли с использованием фотографических изображений (увеличение  $\times 10000$ ) при помощи программного обеспечения Olympus iTEM для анализа электронограмм [14].

Расчет показателя поглощения ультрафиолетового излучения группы А склеральной тканью проводили на 60 кадаверных свиных глазах (60 образцов склеральной ткани) и 30 свежезекульированных глазах кроликов породы Шиншилла (30 образцов склеральной ткани). Выкраивали склеральный лоскут прямоугольной формы, размером 12x15 мм. Толщину склерального образца измеряли с помощью цифрового штангенциркуля. Половину полученных образцов насыщали 0,1%-м водным раствором ри-

бофлавина мононуклеотида (30 образцов свиной склеры, 15 образцов склеральной ткани кроликов), половину – оставляли интактными (30 образцов свиной склеры, 15 образцов склеральной ткани кроликов). В качестве источника UVA использовали светодиод (Roithner Laser Technik, UVLED 370-10E, Австрия), закрепленный в горизонтальной плоскости. Мощность ультрафиолетового излучения измеряли с помощью УФ-радиометра, по показанию прибора определяли проходящую через него мощность УФ-излучения [15].

По формуле  $k = -\frac{\ln(\frac{I}{I_0})}{t}$  вычисляли показатель поглощения ультрафиолета А склерой.

Сравнение влияния фотосенсибилизаторов (ФС) на водной и декстрановой основах на проницаемость склеральной ткани для ультрафиолетового излучения группы А выполняли на 60 кадаверных свиных глазах, которые были разделены на 2 группы (в одной использовали 0,1%-й водный раствор рибофлавина мононуклеотида, во второй – 0,1%-й раствор рибофлавина мононуклеотида на 20%-й декстрановой основе). Выкраивали склеральный лоскут прямоугольной формы, размером 12x15 мм, лоскуты насыщали ФС в течение 20 минут. В качестве источника УФ-А использовали светодиод (Roithner Laser Technik, UVLED 370-10E, Австрия), закрепленный в горизонтальной плоскости. Мощность ультрафиолетового излучения измеряли с помощью УФ-радиометра, по показанию прибора определяли проходящую через него мощность УФ-излучения. Измерение проводили в течение 30 минут.

Оценку сохранности структур глаза после проведения кросслинкинга склеры с рибофлавином и UVA проводили на 34 кроликах (68 глаз) *in vivo*. На правых глазах выполняли процедуру SCXL с рибофлавином/ультрафиолетом А, левые – служили контролем. В послеоперационном периоде проводили местную антибактериальную и противовоспалительную терапию в течение 1 недели.

Офтальмобиомикроскопическое исследование выполняли с помощью фотошелевой лампы на 1, 7, 14 и 30 сутки после операции. Оцени-

вали состояние конъюнктивы, склеры, роговицы, влагу и глубину передней камеры, радужку, хрусталик, стекловидное тело; проводили осмотр глазного дна при помощи бесконтактных асферических высокодиоптрийных линз 78 и 90 D.

С помощью оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ) до начала эксперимента, а также на 1, 7 и 30 сутки после операции оценивали состояние слоев сетчатки, хориоидеи и склеры, а также проводили измерение их толщины.

Оценку функционального состояния нейрорецепторных элементов сетчатки проводили на 15 кроликах (30 глаз) путем регистрации электрорегинограммы (ЭРГ – палочковой, колбочковой и максимальной) до операции в интактном состоянии и через 1, 7 и 30 дней после операции. Данные, полученные после хирургического вмешательства, в ходе эксперимента сравнивались с дооперационной нормой и дополнительным контролем (левый интактный глаз).

Использовали также метод световой микроскопии. Для этого 15 кроликов выводили из эксперимента через 1 сутки, 1 неделю и 1 месяц после операции (по 5 животных на каждый срок). Глаза энуклеировали и фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина. Выкраивали облученный участок склеры с прилежащими внутренними оболочками, роговицей и зрительным нервом, проводили его через спирты, заливали в парафин, готовили гистологические срезы, окрашивая их гематоксилин-эозином [16–19].

С применением устройства «УФалинк С» SCXL с рибофлавином/ультрафиолетом А провели на 66 кроликах (132 глаза), причем на правом глазу выполняли процедуру кросслинкинга, а левый служил контролем. Кросслинкинг склеры проводили под внутримышечной анестезией препаратом ксилазин и местной анестезией 0,4%-м инокаином. После установки блефаростата в верхне-внутреннем секторе выполняли паралимбальный разрез конъюнктивы и теноновой оболочки длиной около 1 см для подхода к склеральной ткани. Через полученный разрез тупым путем формировали карман между склерой и теноновой

оболочкой, в который инстиллировали 0,1%-й водный раствор рибофлавина мононуклеотида шприцем с канюлей. Таким образом насыщали склеру ФС в течение 20 минут.

Облучение фиброзной оболочки ультрафиолетом А выполняли с помощью устройства «УФалинк С» (длина волны – 370 нм, мощность излучения – 3 мВт/см<sup>2</sup>), разработанного в Уфимском НИИ глазных болезней специально для проведения кросслинкинга склеры (патент на полезную модель №144673 от 28.07.2014 г.): излучатель аппарата вводили в сформированный карман и обеспечивали воздействие UVA на склеру в течение 30 минут (6 циклов по 5 минут).

В промежутках между циклами дополнительно инстиллировали ФС в течение 20-30 секунд. После завершения облучения на конъюнктиву накладывали 1-2 узловых шва 8/0. В послеоперационном периоде проводили антибактериальную и противовоспалительную терапию в течение недели.

Животных выводили из эксперимента через 1 сутки, 1 неделю и 1 месяц после операции. Глаза энуклеировали и фиксировали в 10%-м растворе нейтрального формалина. Выкраивали облученный участок склеры с прилежащими внутренними оболочками и частью косой экстраокулярной мышцы, попадавшей в зону облучения, а также зрительный нерв. Морфологические исследования данных структур проводили для выявления прямого или опосредованного повреждающего воздействия кросслинкинга. В контрольной группе выкраивали соответствующий участок. Полученные образцы проводили через спирты и заливали в парафин. Готовили гистологические срезы толщиной 5-7 мкм, окрашивали их гематоксилином и эозином. Визуальный анализ препаратов и фотоснимки проводили с помощью светового микроскопа Leica DME при различных увеличениях.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Биомеханические показатели склеральных лоскутов, подвергшихся процедуре ультрафиолето-

Таблица 1

## Биомеханические показатели опытных и контрольных склеральных образцов

Показатель	SCXL (Рибофлавин + UVA)	Только рибофлавин	Только UVA	Контроль
Предел прочности, МПа	15,14±2,46* (177%)	8,46±3,68 (99%)	9,13±3,26 (107%)	8,57±2,34 (100%)
Модуль Юнга, МПа	30,83±2,69* (163%)	18,36±2,96 (97%)	18,94±2,57 (100,4%)	18,86±2,72 (100%)

Примечание: \*  $p < 0,05$  – достоверность различий показателя при сравнении с контролем.

вого кросслинкинга, а также контрольных групп представлены в *таблице 1*.

Как видно из *таблицы 1*, в результате SCXL с рибофлавином/УФ-А наблюдалось статистически достоверное увеличение прочностных характеристик склеральной ткани (предел прочности увеличился на 77%, модуль Юнга – на 63%).

При световой микроскопии на фотоснимках гистологических препаратов склеры признаков патологических изменений ее структуры в результате кросслинкинга не наблюдалось. Проведенный морфометрический анализ фотоснимков гистологических препаратов позволил судить о влиянии SCXL на плотность упаковки склеральной ткани. В результате его проведения наблюдали статистически достоверное увеличение плотности упаковки коллагеновых волокон в среднем на 8% (с 57,97% в контроле до 66,63% после SCXL) и уменьшение площади межучточного пространства в среднем на 5% (с 14,24% до 8,96% соответственно).

Электронно-микроскопические исследования в обеих группах показали наличие регулярно чередующихся зон зазора фибрилл (располагающихся параллельно друг другу), формирующих коллагеновые волокна. Исследование проводилось для оценки сохранности жизнеспособности фиброцитов склеры. Было показано, что склероциты сохраняют свою структурную целостность без повреждения стенки; визуализировались сохраненные ядра, органоиды, цитоплазма. Проведенный анализ электронограмм показал, что в результате SCXL с рибофлавином/UVA происходит достоверное увеличение диаметра коллагеновых фибрилл в среднем на 12%, плотности упаковки – на 15%.

Таким образом, результаты свидетельствовали об относительно высокой устойчивости склеральной ткани к повреждающему воздействию ультрафиолетового излучения. Увеличение диаметра коллагеновых фибрилл и более плотное расположение волокон склеры в результате кросслинкинга связаны с образованием дополнительных перекрестных связей.

Показатель поглощения ультрафиолета А кадаверной свиной склерой составил в среднем  $4,91 \pm 0,43 \text{ мм}^{-1}$ , склерой кроликов –  $11,70 \pm 1,27 \text{ мм}^{-1}$ . Показатель поглощения ультрафиолета А кадаверной свиной склерой, насыщенной рибофлавином, составил в среднем  $9,04 \pm 0,83 \text{ мм}^{-1}$ , склерой кроликов, насыщенной фотосенсибилизатором –  $16,2 \pm 0,72 \text{ мм}^{-1}$ .

Полученные показатели использовались для расчета пороговых параметров ультрафиолетового облучения при проведении процедуры SCXL.

Средняя толщина склеральных лоскутов (I) в первой группе составила  $0,72 \pm 0,08 \text{ мм}$ , мощность падающего на них UVA –  $3,003 \pm 0,007 \text{ мВт/см}^2$  ( $W_0$ ). Мощность прошедшего через склеральные образцы UVA ( $W_1$ ) составила  $0,0 \text{ мВт/см}^2$  – склеральные образцы, пропитанные водным раствором рибофлавина полностью задерживали падающий на них ультрафиолет. Через 5, 10, 15 и 30 минут ( $W_5, W_{10}, W_{15}, W_{30}$ ) наблюдаемая картина не менялась – UVA полностью задерживался склерой.

Лоскуты 2-й группы существенно не отличались по своей толщине от первой группы ( $l = 0,74 \pm 0,07 \text{ мм}$ ). Их облучали ультрафиолетом аналогичной мощности ( $3,002 \pm 0,005 \text{ мВт/см}^2$ ). Склеральные образцы, пропитанные декстран-содержащим ФС, не полностью задержива-

ли ультрафиолет – мощность прошедшего через них UVA составила  $0,011 \pm 0,004 \text{ мВт/см}^2$ . С течением времени количество ультрафиолета, проходящего через лоскуты второй группы, постоянно увеличивалось: через 5 минут ( $W_5$ ) мощность UVA превысила первоначальную ( $W_1$ ) более чем в 3 раза, через 10 минут ( $W_{10}$ ) – в 7 раз, через 15 минут ( $W_{15}$ ) – в 9 раз. Через 30 минут мощность ультрафиолета, прошедшего через склеру, достигла  $0,132 \pm 0,005 \text{ мВт/см}^2$  ( $W_{30}$ ), что более чем в 10 раз превышает первоначальное значение. Относительно толстые образцы кадаверной свиной склеры, насыщенные ФС на основе декстрана, не полностью задерживали UVA «стандартной» мощности  $3 \text{ мВт/см}^2$ . Более того, с течением времени воздействия происходило увеличение мощности ультрафиолета, проходящего через склеру. Как известно, непрозрачность склеральной ткани прежде всего определяется содержанием в ней воды. Склера просветлевает, если этот показатель падает ниже 40%. В эксперименте происходила дегидратация склеры декстраном, соответственно, повышалась ее прозрачность и проницаемость для UVA.

В противоположность этому, склеральные лоскуты, насыщенные водным раствором рибофлавина, полностью задерживали падающий на них ультрафиолетовый свет. При этом данный эффект сохранялся в течение всего периода УФ-облучения (до 30 минут). Наблюдаемое явление вполне логично и объясняется тем, что в данном случае рибофлавин служит не только ФС, но одновременно выступает и в роли фотопротектора.

Таким образом, склеральная ткань достаточной толщины, насыщенная 0,1%-м водным раствором рибофла-

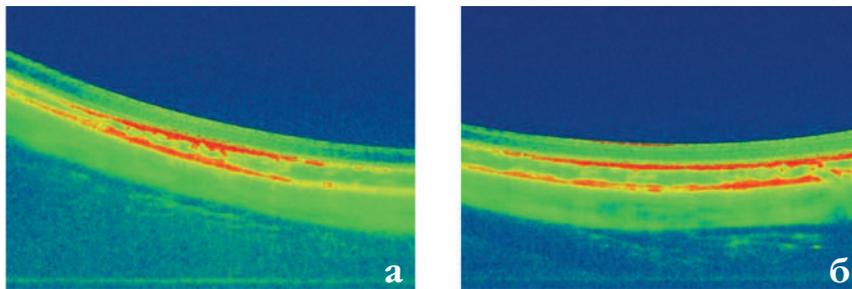


Рис. Оптическая когерентная томография кроликов. первые сутки после проведения процедуры SCXL. А) опыт; Б) контроль

вина, может полностью задерживать падающий на нее UVA мощностью 3 мВт/см<sup>2</sup>, в связи с чем исключается цитотоксическое воздействие ультрафиолетового излучения на внутренние оболочки глаза. Другими словами, процедура SCXL с рибофлавином/ультрафиолетом А может быть безопасной с точки зрения воздействия на сетчатку при достаточной толщине склеры и использовании ФС рибофлавина на водной основе.

Был произведен расчет пороговых параметров ультрафиолетового облучения при проведении процедуры SCXL с рибофлавином и UVA в зависимости от толщины склеры. Зная показатель поглощения ультрафиолета А склерой и толщину склеральной ткани, можно рассчитать мощность ультрафиолетового излучения, необходимую для проведения SCXL в этой зоне, исключая его проникновение в глубже лежащие слои глаза, а следовательно, и их повреждение.

Повреждающий порог излучения для сетчатки составляет 0,31 Дж/см<sup>2</sup>. Подставив данное значение в преобразованную формулу закона Бугера-Ламберта-Бера, мы можем вывести уравнение, позволяющее рассчитывать пороговые параметры процедуры облучения склеры ультрафиолетом А:

$$I = I_0 e^{-kt};$$

$$\frac{E}{t} = \frac{E_0}{t} e^{-kt};$$

$$E_0 = E e^{kt};$$

$$E_0 = 0,31 \frac{\text{Дж}}{\text{см}^2} * e^{16,2 \text{ мм}^{-1} * l \text{ мм}}$$

где  $E_0$  – пороговая доза облучения склеры, Дж/см<sup>2</sup>;  $E$  – повреждающий порог излучения для сетчатки, Дж/см<sup>2</sup>;  $t$  – время облучения склеры ультрафиолетом, с;  $e$  – основание натурального логарифма;  $k$  – показатель поглощения ультрафиолета А склерой, мм<sup>-1</sup>;  $l$  – толщина склеры, мм.

При проведении биомикроскопического исследования через 1 сутки после процедуры SCXL у кроликов наблюдались незначительные блефароспазм и инъекция конъюнктивы оперированного глаза. Нарушения прозрачности оптических сред не выявлялось. Воспалительные явления постепенно стихали и полностью исчезали через несколько дней после операции.

При офтальмоскопии экспериментальных животных во все сроки наблюдения хорошо просматривались как поверхность зрительного нерва, так и волокна медуллярной лучистости вокруг него. Определялась близкая к равномерной пигментация сетчатки.

Не было выявлено каких-либо патологических изменений после проведения SCXL и методом ОКТ, на ее снимках четко визуализировались слои сетчатки, хориоидея и склера (рис.). Измерения толщины оболочек глаз после проведенной статистической обработки полученных результатов не выявили статистически значимой разницы между исследованными группами ( $p > 0,05$ ).

Амплитудно-временные характеристики и форма ЭРГ экспериментального (правого) и контрольного (левого) глаз кроликов были идентичными во все сроки наблюдения, имели классический вид. Все волны ЭРГ хорошо выражены, что свидетельствует об удовлетворительном функциональном состоянии ретинальных нейрорецепторных механизмов. Проведенная статистическая обработка полученных результатов не выявила статистически зна-

чимой разницы между исследованными группами ( $p > 0,05$ ).

В дополнение к прижизненным методам оценки состояния сетчатки при воздействии SCXL нами было проведено гистологическое исследование методом световой микроскопии. При энуклеации оперированных глаз отмечалось свободное отделение конъюнктивы и теноновой оболочки от поверхности склеры, не было выявлено выраженного фиброзного процесса.

В роговице, сетчатке и зрительном нерве пролеченных глаз не было выявлено патологических изменений ни в один из сроков наблюдения.

Полученные биомеханические показатели склеральных лоскутов представлены в таблице 2.

Таким образом, в результате SCXL с рибофлавином/УФ-А наблюдалось статистически достоверное увеличение прочностных характеристик склеральной ткани (предел прочности увеличился на 71%, модуль Юнга – на 64%). В группах сравнения (только насыщение склеры ФС или только ультрафиолетовое облучение) статистически значимых изменений прочности склеры выявлено не было.

При этом по данным световой микроскопии в сетчатке и зрительном нерве пролеченных глаз не было выявлено патологических изменений ни в один из сроков наблюдения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе эксперимента доказано, что кросслинкинг с рибофлавином/ультрафиолетом А приводит к увеличению биомеханической прочности склеральной ткани, изменяя ее структуру и приводя к увеличению плотности упаковки коллагеновых волокон, уменьшению площади межуглового пространства и увеличению диаметра коллагеновых фибрилл. Это подтверждает образование дополнительных перекрестных связей между макромолекулами склеры. Установлено отсутствие каких-либо патологических изменений волокон фиброзной оболочки глаза.

Определена проникаемость склеральной ткани для ультрафи-

Таблица 2

## Биомеханические показатели опытных и контрольных склеральных образцов

Показатель	SCXL (Рибофлавин + УФ-А)	Только рибофлавин	Только УФ-А	Контроль
Предел прочности, МПа	11,6±2,9* (171% ↑)	6,6±3,84 (97%)	7,1±3,6 (104%)	6,8±2,7 (100%)
Модуль Юнга, МПа	25,8±3,2* (164% ↑)	16,4±2,9 (104%)	17,9±3,5 (114%)	15,7±1,9 (100%)

Примечание:\*  $p < 0,05$  – достоверность различий показателя при сравнении с контролем.

олетового излучения диапазона А. Показатель поглощения УФ-А кадаверной свиной склерой составил: интактной –  $4,91 \pm 0,43$ , насыщенной рибофлавином –  $9,04 \pm 0,83$ ; склерой кроликов: интактной –  $11,70 \pm 1,27$ , насыщенной рибофлавином –  $16,2 \pm 0,72$ . На основе полученных данных предложена формула для расчета порогового значения интенсивности ультрафиолетового облучения при проведении процедуры SCXL.

Методами световой микроскопии, электроретинографии и оптической когерентной томографии выявлено, что выполнение SCXL с рибофлавином/ультрафиолетом А при исследованных параметрах (3 мВт/см<sup>2</sup>, 30 минут) безопасно для структур глаза (роговицы, сетчатки и зрительного нерва).

Разработана щадящая технология фотополимеризации склеры с использованием устройства «УФалинк С», преимуществом которой является возможность проводить ультрафиолетовое облучение труднодоступных участков глазного яблока (экватора и заднего полюса) через малые паралимбальные разрезы конъюнктивно-теноновой оболочки. При этом экспериментально доказано эффективное повышение биомеханических прочностных характеристик склеральной ткани и продемонстрировано отсутствие повреждающего воздействия на структуры глаза.

Рекомендуется клиническое исследование процедуры кросслинкинга склеры с рибофлавином/ультрафиолетом А. Предложенные параметры SCXL (мощность 3 мВт/см<sup>2</sup>, время облучения 30 минут с предварительным насыщением склеры

0,1% водным раствором рибофлавина) в экспериментах показали свою эффективность и безопасность. При проведении процедуры рекомендуется использовать фотосенсибилизатор рибофлавин на водной основе, без добавления декстрана, который приводит к дегидратации склеры и повышению ее проницаемости для ультрафиолетового света, что увеличивает риск повреждения внутренних оболочек глаза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. М.: Реал Тайм, 2015. 208 с.
2. Wollensak G., Iomdina E. Long-term biomechanical properties of rabbit sclera after collagen crosslinking using riboflavin and ultraviolet A (UVA). *Acta Ophthalmol.* 2009; 87(2): 193-198.
3. Liu T.-X., Wang Z. Collagen crosslinking of porcine sclera using genipin. *Acta Ophthalmol.* 2013; 91(4): 253-257.
4. Dotan A., Kremer I., Livnat T. et al. Scleral cross-linking using riboflavin and ultraviolet-A radiation for prevention of progressive myopia in a rabbit model. *Exp. Eye Res.* 2014; 127: 190-195.
5. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-a-induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135(5): 620-627.
6. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Астрелин М.Н. Кросслиндинг склеры с рибофлавином и ультрафиолетом А (UVA). Обзор литературы. *Офтальмология.* 2015; 12(4): 4–8.
7. Корниловский И.М. Спорные вопросы и новые подходы к проведению кросслинкинга в фоторефракционной хирургии роговицы. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2016; 16(3): 13-19.
8. Малюгин Б.Э., Измайлова С.Б., Мерзлов Д.Е. и др. Отдаленные результаты использования различных технологий

УФ-кросслинкинга у пациентов с прогрессирующим кератоконусом. *Офтальмохирургия.* 2014; (4): 42-49.

9. Iomdina E., Tarutta E., Semchishen V. et al. Results of microinvasive cross-linking of rabbit posterior eye pole sclera. *Acta Ophthalmologica.* 2016; 94(S256).

10. Liu S., Li S., Wang B. et al. Scleral Cross-Linking Using Riboflavin UVA Irradiation for the Prevention of Myopia Progression in a Guinea Pig Model: Blocked Axial Extension and Altered Scleral Microstructure. *PLoS One.* 2016; 11: e0165792 pmid:27829051.

11. Wollensak G., Spoerl E. Collagen crosslinking of human and porcine sclera. *J. Cataract Refract. Surg.* 2004; 30(3): 689-695.

12. Choi S., Lee S.C., Lee H.J. et al. Structural response of human corneal and scleral tissues to collagen crosslinking treatment with riboflavin and ultraviolet A light. *Lasers Med. Sci.* 2013; 28(5): 1289-1296.

13. Wang M., Zhang F., Liu K., Zhao X. Safety evaluation of rabbit eyes on scleral collagen cross-linking by riboflavin and ultraviolet A. *Clin. Exp. Ophthalmol.* 2015; 43(2): 156-163.

14. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л. и др. Влияние кросслинкинга с рибофлавином и ультрафиолетом А (UVA) на структуру склеральной ткани. *Офтальмологические ведомости.* 2017; 10(2):. 6–12.

15. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л. и др. Проницаемость склеральной ткани для ультрафиолета А в эксперименте. *Офтальмология.* 2017; 14(4): 363-367.

16. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Вишняков Д.С., Астрелин М.Н. Безопасность кросслинкинга склеры с рибофлавином/ультрафиолетом А (UVA) для структур глаза в эксперименте. *Офтальмохирургия.* 2017; 4: 45-49.

17. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Астрелин М.Н. Безопасность ультрафиолетового кросслинкинга склеры в эксперименте in vivo. *Известия Российской Военно-медицинской академии.* 2018; 37(2): 91-94.

18. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Харитонов С.В., Симонов А.Б., Астрелин М.Н. Влияние фотосенсибилизаторов на проницаемость склеральной ткани для ультрафиолета А в эксперименте. *Катарактальная и рефракционная хирургия.* 2017; 17(1): 32-35.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-62-65>

## Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента в составе кальций-фосфатных наночастиц как перспективные препараты для снижения внутриглазного давления

О.А. Лисовская<sup>1</sup>, О.В. Безнос<sup>1</sup>, В.Е. Тихомирова<sup>2</sup>, Т.А. Павленко<sup>1</sup>, О.А. Кост<sup>2</sup>, Н.Б. Чеснокова<sup>1</sup><sup>1</sup>ФГБУ «НМИЦ НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России, Москва<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «МГУ им. М.В. Ломоносова», Москва

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Выяснить возможность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в составе кальций-фосфатных наночастиц (КФЧ) для снижения внутриглазного давления (ВГД).

**Материал и методы.** Получение кальций-фосфатных наночастиц, внедрение в них иАПФ, сравнительная оценка действия эналаприлата, лизиноприла и β-блокатора тимолола в составе КФЧ путем определения их влияния на внутриглазное давление у кроликов.

**Результаты.** Эналаприлат, лизиноприл и β-блокатор тимолол в составе КФЧ статистически более значимо снижают внутриглаз-

ное давление по сравнению с простыми растворами этих препаратов.

**Заключение.** Внедрение в КФЧ лекарственных препаратов, снижающих ВГД, увеличивает их биодоступность при инстилляционном способе введения, при этом сохраняется их биологическая активность, а эффективность терапевтического действия увеличивается. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования КФЧ для включения в них глазных гипотензивных лекарственных препаратов, применяемых в виде глазных капель.

**Ключевые слова:** кальций-фосфатные наночастицы, ингибитор ангиотензин-превращающего фермента, внутриглазное давление. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:62–65.

### ABSTRACT

#### Angiotensin-converting enzyme inhibitors included in calcium-phosphate nanoparticles as promising drugs for reducing intraocular pressure

О.А. Lisovskaya<sup>1</sup>, О.В. Beznos<sup>1</sup>, В.Е. Tikhomirova<sup>2</sup>, Т.А. Pavlenko<sup>1</sup>, О.А. Kost<sup>2</sup>, N.B. Chesnokova<sup>1</sup><sup>1</sup>Helmholtz Eye Institute, Moscow<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University, Moscow

**Purpose.** To find out the possibility of using angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors included in calcium-phosphate nanoparticles (CFPs) to reduce intraocular pressure (IOP).

**Material and Methods.** Preparation of calcium-phosphate nanoparticles, introduction of ACEI in them, comparative evaluation of the action of enalaprilat, lisinopril and the beta-blocker timolol in the composition of CPF by determining their effect on intraocular pressure in rabbits.

**Results.** Enalaprilat, lisinopril and the beta-blocker timolol in the composition of CPF statistically more significantly reduce intraocular pressure compared to simple solutions of these drugs.

**Conclusion.** The introduction of drugs that reduce IOP into the CPF increases their bioavailability with the instillation method of administration, while their biological activity is preserved, and the effectiveness of the therapeutic effect increases. The results indicates the prospects of using CFPs to include ocular antihypertensive drugs used in the form of eye drops.

**Key words:** calcium-phosphate nanoparticles, angiotensin-converting enzyme inhibitor, intraocular pressure. ■

Point of View. East – West. 2021;1:62–65.

В терапии глаукомы актуален поиск эффективных препаратов, влияющих не только на снижение ВГД, но и улучшающих кровоток глаза и функционирование сетчатки. Согласно литературным данным, а также результатам наших исследований, ингибиторы ангиотензин-превращающего фер-

мента (иАПФ) могут значимо снижать ВГД, оказывать благоприятное воздействие на регионарный кровоток и гидродинамику глаза, а также функционирование нервных клеток сетчатки, то есть на основные звенья патогенеза глаукомы [1]. Стоит отметить, что доставка лекарственных веществ во внутренние структуры гла-

за сопряжена со многими трудностями. Подсчитано, что при инстилляциях только около 5-10% введенного лекарственного вещества проникает в переднюю камеру глаза. Это заставляет использовать препараты в высокой концентрации, что усиливает вероятность побочных эффектов и повышает стоимость лечения.

Использование нанотехнологий в значительной степени позволит решить многие проблемы доставки лекарственных препаратов в глаз. Преимуществами включения глазных лекарственных препаратов в наночастицы является увеличение биодоступности и пролонгация действия препарата. Это позволяет снизить дозу лекарственного препарата, частоту его введения и, следовательно, снизить как местные, так и общие побочные реакции. В офтальмологии особенно актуальна и перспективна разработка глазных лекарственных форм на основе нанотехнологий в связи с трудностью доставки лекарственных веществ в различные отделы глаза.

Современные нанотехнологии предлагают различные виды наночастиц для увеличения как биодоступности глазных лекарственных препаратов, так и времени пребывания их на поверхности глаза [2]. Наночастицы с внедренными лекарственными препаратами при инстилляциях в глаз могут лучше проникать через тканевые барьеры, а в некоторых случаях и продолжительное время оставаться на поверхности глаза в конъюнктиве или роговице и/или находиться в слезной пленке, постепенно высвобождая лекарственную субстанцию, тем самым пролонгируя действие препарата [3]. Лекарственные препараты в простых растворах проникают в ткани путем простой диффузии, скорость которой зависит от физико-химических свойств субстанции. Наночастицы проходят тканевые барьеры прежде всего за счет поступления в клетку путем эндоцитоза и последующего выхода из нее – экзоцитоза. Поглощенные вещества в клетке поступают в лизосомы, в которых они могут накапливаться или выводиться из них в переработанном виде [10].

К носителям, обладающим такими свойствами, относятся неорганические кальций-фосфатные наночастицы (КФЧ). Компоненты их – кальций и фосфат – присутствуют в организме, например, в составе костной ткани, поэтому они биосовместимы, неиммуногенны, не токсичны и биодegradуемы [5]. Задачей настоящей работы явилось включение в КФЧ-соединений, обладающих

способностью снижать ВГД, различной природы – ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента эналаприлата, лизиноприла и  $\beta$ -блокатора тимолола, а также характеристика полученных частиц и выяснение возможности усиления биологического действия выбранных препаратов при включении их в наночастицы.

## ЦЕЛЬ

Выяснить возможность применения ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) в составе кальций-фосфатных наночастиц (КФЧ) для снижения внутриглазного давления (ВГД).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

### Получение КФЧ

Кальций-фосфатные наночастицы были синтезированы по методике [11] из раствора  $K_2HPO_4$ , цитрата Na и  $CaCl_2$  в соотношении 5:1:5 с помощью ультразвукового гомогенизатора (Bandelin Sonopuls, Германия) [12]. Полученные частицы хранили при 4°C.

Включение эналаприлата в КФЧ производили на стадии получения частиц. Эналаприлат вносили в раствор  $K_2HPO_4$ . Конечная концентрация эналаприлата в растворе составила 7,7 мМ. Далее производили покрытие частиц 5 кДа хитозаном или гликоль-хитозаном по методике Kanwar [14]. Оценку эффективности включения лизиноприла в КФЧ проводили путем отделения частиц, содержащих включенные препараты, от раствора фильтрацией через мембраны Microcon 30 kDa и 100 kDa соответственно в процессе центрифугирования при 7000 g и определения лизиноприла в фильтратах.

Оценку эффективности внедрения эналаприлата в КФЧ проводили концентрированием путем фильтрации во время центрифугирования при 5400 g в течение 5 минут. Затем определяли активность эналаприлата в растворе, прошедшем через мембрану, с Cbz-Phe-His-Leu в качестве субстрата [15].

Концентрацию лизиноприла определяли по модифицированной

методике [15], основанной на реакции взаимодействия свободной аминогруппы ингибитора с ортофталевым альдегидом и N-ацетил-L-цистеином с образованием хромофорного соединения с максимумом поглощения при  $\lambda_{max}=340$  нм.

Для внедрения тимолола в КФЧ полученные частицы «покрывали» целлобиозой путем добавления к взвеси сконцентрированных частиц ее раствора («Merck», Германия) до 0,5%-го при медленном перемешивании.

Оптическую плотность хромофорных соединений определяли на фотометре для микропланшетов Tecan Infinite® M200 (Швейцария).

Эксперименты *in vivo* проводили на кроликах породы шиншилла массой 2-2,5 кг. Все эксперименты выполняли в соответствии с рекомендациями Association for research in Vision and Ophthalmology (ARVO) для проведения исследований на животных, а также с требованиями Комитета по этике НМИЦ глазных болезней им. Гельмгольца. Сравнительную оценку действия лизиноприла, эналаприлата и тимолола в составе КФЧ проводили путем определения их влияния на ВГД у кроликов.

В экспериментах с лизиноприлом, эналаприлатом и тимололом было задействовано 15 кроликов, которые были случайным образом разделены на 3 группы.

Первой и второй группе с лизиноприлом в оба глаза проводили однократное закапывание 40 мкл 1,5%-го раствора лизиноприла и 40 мкл суспензии 1,5%-го лизиноприла в КФЧ соответственно.

Первой и второй группе с эналаприлатом в оба глаза однократно закапывали 40 мкл 0,125%-го раствора эналаприлата и 40 мкл суспензии 0,125%-го эналаприлата в КФЧ (Rn230;360 нм) соответственно.

Первой и второй группе с тимололом в оба глаза однократно инстиллировали 40 мкл 0,5%-го водного раствора тимолола и 40 мкл суспензии 0,5%-го тимолола в КФЧ соответственно.

Третья группа (контрольная) получала инстилляцию в оба глаза 0,05 М фосфатного буферного раствора, pH=7,4. Предварительно было исследовано влияние пустых КФЧ на величину ВГД у интактных кроликов.

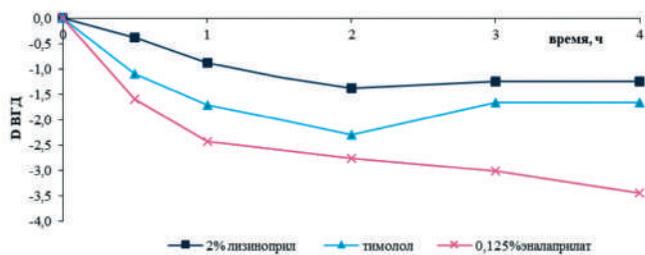


Рис. 1. Снижение ВГД у нормотензивных кроликов после однократной инстилляцией эналаприлата (0,125%-й), лизиноприла (2%-й), тимолола в растворе без КФЧ

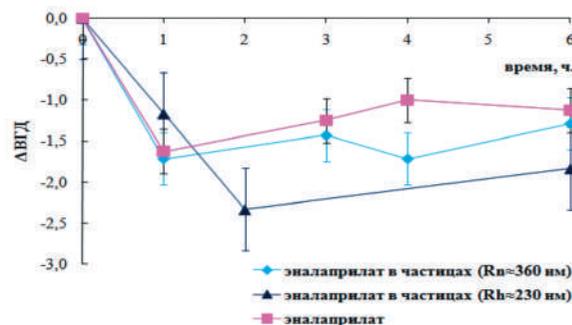


Рис. 2. Снижение ВГД у нормотензивных кроликов после однократной инстилляцией эналаприлата (0,125 %) в растворе и в КФЧ

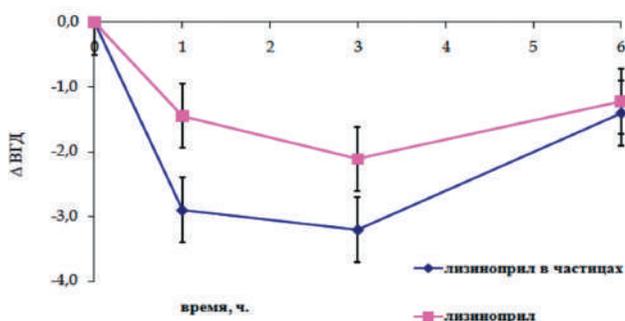


Рис. 3. Снижение ВГД после однократной инстилляцией 0,1%-го раствора лизиноприла и лизиноприла, включенного в КФЧ (мм рт. ст.)

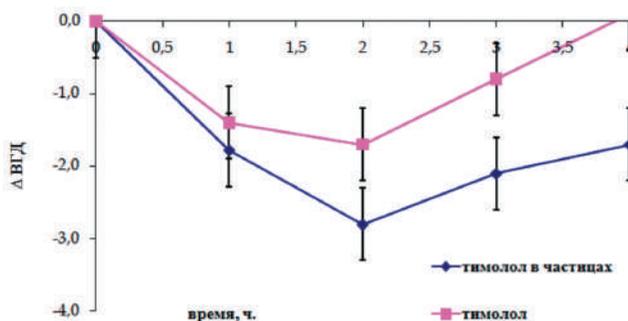


Рис. 4. Изменение ВГД у кроликов после однократной инстилляцией раствора тимолола (0,5%-й) и частиц с тимололом (Rh<140 нм)

ВГД измеряли до закапывания и далее в течение 6 часов с интервалом в 1 час с помощью автоматического тонометра для ветеринарии Topovet (Icare, Финляндия). В каждой временной точке оценивали снижение ВГД по сравнению с исходным в мм рт. ст. Эксперименты на одном кролике проводили с интервалом в 2 недели.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований наблюдалось достоверное снижение ВГД после инстилляцией иАПФ. По динамике изменения ВГД его сопоставимы со снижением его после инстилляцией тимолола. После внедрения иАПФ и тимолола в КФЧ обнаружена пролонгация воздействия препаратов на ВГД.

Исследованные суспензии КФЧ, содержащие эналаприлат (0,125%-й) и лизиноприл (2%-й), при многократных инстилляциях и при ежедневных 3-кратных инстилляциях в течение 5 дней не оказывали раз-

дражающего действия на конъюнктиву, не влияли на целостность эпителия роговицы и состояние оптических сред глаза. Также было показано, что суспензия пустых КФЧ не оказывала влияния на величину ВГД у нормотензивных кроликов. По нашим данным, как и по данным зарубежных исследователей [10], ни пустые КФЧ, ни нагруженные тимололом, не вызывали никаких побочных реакций в виде покраснения, отека, слезотечения и т.п.

Проведено сравнительное исследование влияния ингибиторов АПФ и тимолола без частиц на ВГД. Сравнение влияния инстилляций кроликам тимолола, лизиноприла (2%-й) и эналаприлата (0,125%-й) показало, что последний более значимо снижает ВГД, по сравнению с препаратами иАПФ (рис. 1).

Включение в КФЧ усиливало способность эналаприлата (0,125%-й) в растворе снижать ВГД у нормотензивных кроликов (рис. 2).

Сравнение влияния инстилляций кроликам 0,1%-го лизиноприла

и такового, внедренного в КФЧ, показало, что в составе наночастиц он статистически достоверно, т.е. более значимо, снижает ВГД (рис. 3).

В экспериментах по изучению влияния КФЧ, содержащих 0,5%-й тимолол, на ВГД здоровых кроликов, мы сравнили эффективность его инкапсулированного в КФЧ и аптечного препарата. Из рис. 4 видно, что внедренный в КФЧ тимолол (Rh<140 нм) проявляет более эффективное и пролонгированное действие по сравнению с его водным раствором.

Эналаприлат, лизиноприл и  $\beta$ -блокатор тимолол в составе наночастиц статистически более значимо снижали ВГД у нормотензивных кроликов, причем гипотензивный эффект был больше и продолжительнее, чем у этих препаратов в простом растворе. Таким образом, внедрение в КФЧ лекарственных препаратов увеличивает их биодоступность, при этом сохраняется их биологическая активность, а эффективность терапевтического действия увеличивается.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обнаружено снижение ВГД после инстиляции ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, сопоставимое с динамикой снижения офтальмотонуса после применения тимолола. Внедрение иАПФ и тимолола в состав кальций-фосфатных наночастиц вызывало более эффективное и пролонгированное снижение давления при отсутствии местнораздражающего воздействия. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности использования КФЧ для включения в них глазных лекарственных препаратов для снижения ВГД, применяемых в виде глазных капель.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ako-Adounvo A-M., Nagarwal R.C., Oliveira L. et al. Recent Patents on Ophthalmic Nanoformulations and Therapeutic Implications. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 2014; 8(3):193–201. DOI: 10.2174/1872211308666140926112000.
2. Klyce S.D., Crosson C.E. Transport processes across the rabbit corneal epithelium: a review. *Curr. Eye Res.* 1985; 4: 323–331. DOI: 10.3109/02713688509025145.
3. Janagam D.R., Wu L., Lowe T.L. Nanoparticles for drug delivery to the

anterior segment of the eye. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2017;122: 31–64. DOI: 10.1016/j.addr.2017.04.001.

4. Zhao R., Ren X., Xie C., Kong X. Towards understanding the distribution and tumor targeting of sericin regulated spherical calcium phosphate nanoparticles. *Microsc. Res. Tech.* 2017; 80(3): 321–330. DOI: 10.1002/jemt.22800.

5. Chu E., Chu T.C., Potter D.E. Mechanisms and sites of ocular action of 7-hydroxy-2-dipropylaminotetralin: A dopamine (3) receptor agonist. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000; 293(3): 710–716.

6. Chen R., Qian Y., Li R., Zhang Q. et al. Methazolamide calcium phosphate nanoparticles in a ocular delivery system. *Yakugaku Zasshi.* 2010; 130(3):419–424. DOI: 10.1248/yakushi.130.419.

7. Hu J., Kovtun A., Tomaszewski A., Singer B.B. et al. A new tool for the transfection of corneal endothelial cells: Calcium phosphate nanoparticles. *Acta Biomater.* 2012; 8: 1156–1163. DOI: 10.1016/j.actbio.2011.09.013.

8. Oh N., Park J-H. Endocytosis and exocytosis of nanoparticles in mammalian cells. *Int. J. Nanomed.* 2014; 9 (Suppl 1): 51–63. DOI: 10.2147/IJN.S26592.

9. Edelhauser H.F., Rowe-Rendleman C., Robinson M.R. et al. Ophthalmic drug delivery systems for the treatment of retinal diseases: Basic research to clinical applications. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2010; 51(11): 5403–5420. DOI: 10.1167/iops.10-5392.

10. Sokolova V., Kozlova D., Knuschke T. et al. Mechanism of the uptake of cationic and anionic calcium phosphate nanoparticles by cells. *Acta Biomater.* 2013; 9:7527–7535. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.02.034.

11. Olton D.Y., Close J.M., Sfeir C.S., Kumta P.N. Intracellular trafficking pathways

involved in the gene transfer of nanostructured calcium phosphate-DNA particles. *Biomaterials.* 2011; 32(30): 7662–7670. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2011.01.043.

12. Bell S., He Q., Chu T., Potter D. Intraocular Delivery Compositions and Methods Cross-Reference to Related Application. US Patent № WO 2004050065 (A1), prior. 2004-06

13. Шимановская Е.В., Безнос О.В., Клячко Н.Л. и др. Получение кальций-фосфатных наночастиц, содержащих тимолол, и оценка их влияния на внутриглазное давление в эксперименте. *Вестн. офтальмол.* 2012; 128(3): 15-18.

14. Костюк В., Потапович А., Ковалёва Ж. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина. *Вопр. мед. хим.* 1990; 36: 88-91.

15. Нероев В.В., Давыдова Г.А., Перова Т.С. Моделирование иммуногенного увета у кроликов. *Бюлл. Экспер. Биол. Мед.* 2006; 142(11): 598-600.

16. Lowry O., Rozebrough N., Farr A., Randell R. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* 1951; 193: 265-275.

17. Гулидова О.В., Любичкий О.Б., Клебанов Г.И., Чеснокова Н.Б. Изменение антиокислительной активности слезной жидкости при экспериментальной ожоговой болезни глаз. *Бюлл. экспер. биол. мед.* 1999; 128(11): 571-574.

18. Чеснокова Н.Б., Нероев В.В., Безнос О.В. и др. Окислительный стресс при увеите и его коррекция антиоксидантным ферментом супероксиддисмутазой (экспериментальное исследование). *Вестн. офтальмол.* 2014; 130(5): 30-36.



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

**Приглашаем врачей-офтальмологов на обучение в аспирантуре по специальности 31.06.01 – Клиническая медицина**



450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90 тел. +7 (347) 272-33-61 e-mail: obrotel@yandex.ru www.ufaeyeinstitute.ru

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-66-69>  
УДК 615: 617.713

## Морфологическая оценка изменений в роговице экспериментальных животных после ультрафиолетового кросслинкинга

А.Р. Халимов, Э.Л. Усубов

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

**Цель.** Исследовать динамику морфологических изменений в роговице крыс после ее ультрафиолетового кросслинкинга с использованием различных растворов фотосенсибилизатора.

**Материал и методы.** Исследования проведены на 20 крысах в трех группах: в первой группе для насыщения использовали 0,1%-й раствор рибофлавина, во второй – 0,1%-й рибофлавин и 20%-й декстран; третья – интактные (контроль). Воспроизводили модель стандартного УФ кросслинкинга (370 нм, 3 мВт/см<sup>2</sup>, 10 мин.) с депителлизацией роговицы диаметром 3 мм. Обработку гистоматериала проводили по общепринятой методике на 3, 7 и 30 сутки после вмешательства. Гистологические срезы толщиной 1-4 мкм готовили на ротационном микротоме RM 2145 (Leica Microsystems, Германия), окра-

шивали гематоксилином-эозином и по методу Ван Гизона. Световая микроскопия проводилась с помощью микроскопа LEICA DM 2500 с цифровой фотокамерой LEICA DFC 450 (Leica Microsystems, Германия).

**Результаты.** Основные морфологические изменения роговицы крыс после УФ кросслинкинга с 0,1%-м раствором рибофлавина были связаны с разрыхлением пучков коллагеновых волокон, обусловленные развитием отека стромы в ранний послеоперационный период (3-7 сут.), сохраняющегося до 30 суток эксперимента. Морфологической особенностью применения раствора Декстралинк в процессе кросслинкинга роговицы является менее выраженное разволокнение стромы, связанное с дегидратирующим эффектом декстрана. В обеих группах установлено снижение плотности кератоцитов стромы.

**Ключевые слова:** роговица, ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы, морфология роговицы. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:66–69.

### ABSTRACT

#### Morphological assessment of changes in the cornea of experimental animals after ultraviolet corneal cross-linking

A.R. Khalimov, E.L. Usubov

Ufa Eye Research Institute, Ufa

**Purpose.** To investigate the dynamics of morphological changes in the rat cornea after its ultraviolet cross-linking using various photosensitizer solutions.

**Material and methods.** Studies were conducted on 20 rats in three groups. In the first group, 0.1% Riboflavin solution was used for saturation, in the second – 0.1% Riboflavin and 20% dextran; the third – intact (control). A UV cross-linking model (370 nm, 3 mW/cm<sup>2</sup>, 10 min) with corneal deepithelization with a diameter of 3 mm was used. Histomaterial processing was performed according to the standard procedure on the 3rd, 7th, and 30th days after surgery. Histological sections 1-4 microns thick were prepared on a rotary microtome RM 2145 (Leica Microsystems, Germany), stained with hematoxylin-eosin and using the van Gieson method. Light microscopy was performed using a

LEICA DM 2500 microscope with a Leica DFC 450 digital camera (Leica Microsystems, Germany).

**Results.** The main morphological changes in the rat cornea after UV cross-linking with 0.1% Riboflavin solution were associated with loosening of bundles of collagen fibers. This was caused by the development of stroma edema in the early postoperative period (3-7 days), which persisted up to 30 days of the experiment. A morphological feature of the use of Dextralink solution in corneal cross-linking is less pronounced stroma disfoliation, which is associated with the dehydrating effect of dextran. In both groups, a decrease in the density of stroma keratocytes was found.

**Key words:** cornea, ultraviolet corneal cross-linking, corneal morphology. ■

Point of View. East – West. 2021;1:66–69.

Ультрафиолетовый кросслиндинг роговицы успешно применяется с целью приостановки прогрессирования кератэкта-

зий. Способ основан на комбинированном воздействии ультрафиолетового (УФ) излучения длиной волны 370 нм и фотосенсибилизатора ри-

бофлавина на оптическую оболочку глаза [1]. В результате происходит повышение прочностно-механических свойств роговицы за счет фо-

тохимического «сшивания» коллагеновых фибрилл стромы [2].

Метод хорошо зарекомендовал себя в клинической практике, однако описаны случаи, в которых кросслинкинг мог быть причиной развития ряда осложнений, таких как кератомалация, кератопатия или эндотелиальная дистрофия [3, 4]. Было показано, что после кросслинкинга в наиболее чувствительной, лимбальной зоне роговицы наблюдается уменьшение числа жизнеспособных клеток [5] и снижается способность эпителиоцитов лимба к делению [6]. Вместе с тем имеются сведения, что УФ кросслинкинг не вызывает значимого клеточного эпителиального повреждения, а лимбальные и эндотелиальные клетки не претерпевают никаких превращений [7].

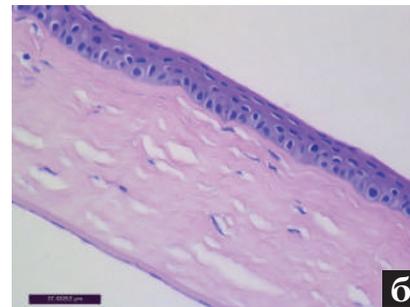
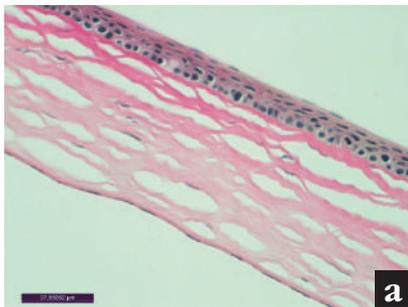
Очевидно, что морфологические и физиологические изменения в роговице после кросслинкинга могут весьма отличаться [8]. S. Kling et al. [9] отмечают, что основными кросслинкинг-опосредованными факторами, влияющими на особенности функционального состояния оптической оболочки, являются ее исходная толщина, флюенс УФ облучения и качество пропитывания стромы рибофлавином, которое зависит от техники дезэпителизации роговицы [10]. Общеизвестно, что в свете возникающих противоречий при описании результатов УФ сшивания, необходимы дальнейшие углубленные исследования кросслинкинг-индуцированных изменений в роговице, в частности, морфологического характера. В связи с этим, с научной точки зрения весьма значимым может быть воспроизведение экспериментальных моделей кросслинкинга на лабораторных животных [9, 11].

## ЦЕЛЬ

Исследовать морфологические изменения в роговице крыс после ее ультрафиолетового кросслинкинга с использованием различных растворов фотосенсибилизатора.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на 15 крысах-самцах линии Вистар весом



**Рис. 1.** Гистологическая картина роговицы крыс. 3-и сутки после УФ кросслинкинга с рибофлавином изотоническим (а) и раствором Декстралинк (б). В обоих случаях отмечается отек стромы роговицы, снижение плотности кератоцитов. Окраска по Ван Гизону (а), гематоксилином и эозином (б)

280-320 г. Животные были разделены на 3 группы: в первой (8 крыс, 16 глаз) группе строму роговицы насыщали 0,1%-м раствором рибофлавина. Во второй (8 крыс, 16 глаз) группе в качестве фотосенсибилизатора использовали раствор «Декстралинк», содержащий 0,1%-й рибофлавин и 20%-й декстран. И, наконец, третья (4 крысы, 8 глаз) группа была контрольной (интактные глаза).

Модель стандартного УФ кросслинкинга роговицы глаза крыс *in vivo* воспроизводилась под наркозом («Ксилазин», Беларусь) и местной анестезией («Инокаин», Индия). Дезэпителизация проводилась микрохирургическим шпателем на участке роговицы, отмеченном метчиком диаметром 3 мм с использованием операционного микроскопа Carl Zeiss (Германия). Облучение роговицы выполнялось с помощью устройства «УФалинк» (Россия) длиной волны 370 нм при мощности 3 мВт/см<sup>2</sup> в течение 10 минут. В послеоперационном периоде двукратно в течение 3 дней закапывались антибактериальные средства (0,5%-й левофлоксацин).

Энуклеацию глазных яблок производили у животных, предварительно выведенных из опыта передозировкой паров эфира, на 3, 7 и 30 сутки после вмешательства. Энуклеированные глаза фиксировали в 10%-м нейтральном формалине. Производили обезвоживание гистоматериала в спиртах возрастающей концентрации, проводку и заливку в парафин выполняли по общепринятым методикам. Гистологические срезы толщиной 1-4 мкм готовили на ротационном микротоме RM 2145 (Leica Microsystems, Гер-

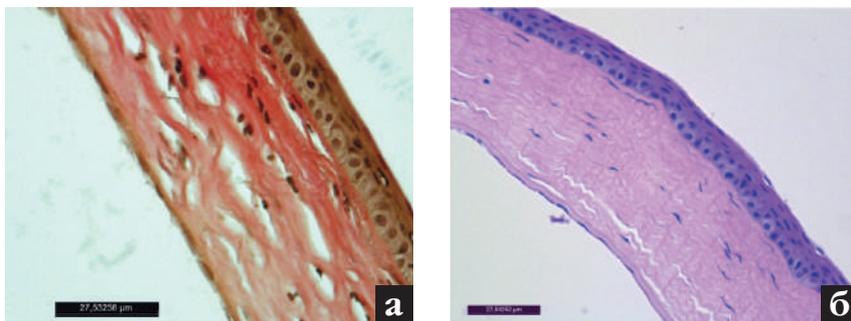
мания), окрашивали гематоксилином-эозином и по методу Ван Гизона. Световая микроскопия гистологических срезов проводилась с помощью микроскопа LEICA DM2500 с цифровой фотокамерой LEICA DFC 450 (Leica Microsystems, Германия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ

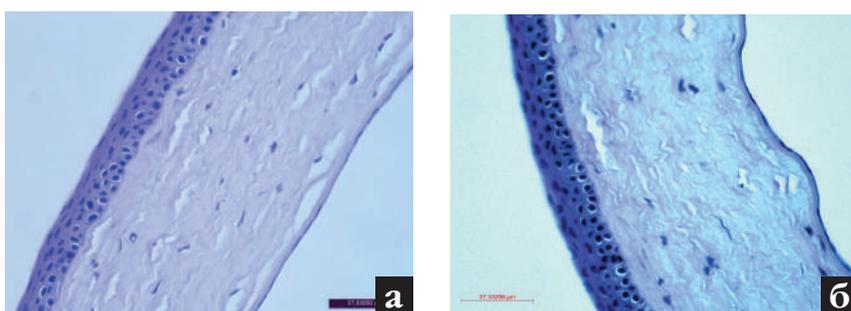
Во всех группах животных на 2-3 сутки после кросслинкинга наблюдалось полное восстановление эпителия роговицы, механически удаленного перед выполнением этапа УФ облучения.

В роговице большинства экспериментальных животных первой группы на 3-и сутки после процедуры обнаруживали морфологические изменения в виде выраженного отека стромы и незначительной инфильтрации. В 2 случаях отмечали утолщение десцеметовой мембраны. В эпителии определялись все слои клеток (рис. 1 а). Седьмые сутки после кросслинкинга роговицы крыс характеризовались снижением клеточной инфильтрации стромы; сохранялись явления отека пучков коллагеновых волокон (рис. 2 а), который наблюдали до 30-х суток эксперимента. При этом регистрировали снижение относительной плотности кератоцитов. Структура роговицы в целом соответствовала норме, эндотелиальные клетки – без изменений (рис. 3 а).

Во 2-й группе на 3-и сутки после УФ кросслинкинга с раствором Декстралинк визуализировался полностью восстановленный эпителиальный покров с дифференциацией всех слоев. Однако имели место



**Рис. 2.** Гистологическая картина роговицы крыс. 7-е сутки после УФ кросслинкинга: а – с рибофлавином изоосмотическим, отмечается значительный отек стромы роговицы; б – с раствором Декстралинк, менее значимый отек стромы. Окраска по Ван Гизону (а), гематоксилином и эозином (б)



**Рис. 3.** Гистологическая картина роговицы крыс. 30-е сутки после УФ кросслинкинга: А – с рибофлавином изоосмотическим, отмечается отек стромы роговицы; Б – с раствором Декстралинк, очаговый характер отека стромы. Окраска гематоксилином и эозином (А, Б)

небольшие изменения формы клеток базального слоя. Строма роговицы была представлена пучками волокон коллагена с явлениями отека, выраженность которого была значительно меньше, чем в 1-й группе (рис. 1 б). На 7-е сутки видимых патоморфологических изменений в эпителии роговицы не отмечали. Архитектоника роговичных пластин стромы роговицы была близка к показателям контроля. Сохранялось некоторое набухание пучков коллагеновых волокон, которое в ряде гистопрепаратов затрагивало глубокие ламеллярные слои, прилегающие к десцеметовой мембране. Эндотелий роговицы визуализировали в виде непрерывного слоя (рис. 2 б). На 30-е сутки эксперимента эпителиальный покров роговицы имел обычное строение (рис. 3 б). Отечность стромы роговицы приобретала очаговый характер. Восстановления дооперационной популяции кератоцитов не отмечали. В эндотелии каких-либо патологических изменений не обнаружено.

### ОБСУЖДЕНИЕ

Основные морфологические изменения роговицы крыс после УФ кросслинкинга с 0,1%-м раствором рибофлавина были связаны с разрыхлением пучков коллагеновых волокон, обусловленные развитием отека стромы в ранний период (на 3-7-е сутки). При этом явления незначительного набухания стромы сохранялись до 30 суток наблюдений.

Имеются данные исследований кадаверных глаз человека *ex vivo* после стандартного УФ кросслинкинга, которые также показали нарушение правильной архитектоники волокон коллагена с наличием разволокнения структуры стромы и гибели кератоцитов в передних слоях роговицы [12].

G. Wollensak et al. [13] называют одним из главных патоморфологических эффектов УФ кросслинкинга роговицы потерю кератоцитов, которую они наблюдали в пределах

передней и средней (до 300 мкм) стромы роговицы кроликов в условиях рибофлавин-УФ-дозозависимого воздействия.

Особенностью морфологии роговицы крыс после УФ кросслинкинга с препаратом Декстралинк был менее существенный, по сравнению с использованием обычного раствора рибофлавина, отек слоев стромы на 3-7-е сутки наблюдения. Ранее было описано характерное декстран-опосредованное снижение гидратации тканей роговицы под действием Декстралинка [14].

Методом конфокальной прижизненной микроскопии было показано, что у пациентов с кератоконусом в раннем послеоперационном периоде (через 7 суток) после кросслинкинга с рибофлавин-декстраном определялись признаки эпителиопатии с полиморфизмом клеток базального эпителия. Отмечено снижение общего количества кератоцитов передних и средних слоев стромы [15].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Морфологические изменения роговицы крыс после стандартного УФ кросслинкинга с раствором рибофлавина были связаны с разрыхлением пучков волокон коллагена, обусловленные развитием отека стромы в ранний (3-7-е сутки) период наблюдений, сохраняющегося до 30 суток эксперимента. Кросслинкинг с раствором Декстралинк вызывает менее выраженное разволокнение стромы, обусловленное противоотечным эффектом полимера декстран. В обеих группах установлено снижение плотности кератоцитов передних и средних слоев стромы роговицы.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Wollensak G., Spoerl E., Seiler T. Riboflavin/ultraviolet-A induced collagen crosslinking for the treatment of keratoconus. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 135(5): 620-627.
2. Бикбоб М.М., Халимов А.Р., Усубов Э.Л. Ультрафиолетовый кросслинкинг роговицы. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2016; 71(3): 224-232.
3. Gokhale N., Vemuganti G. Diclofenac-induced acute corneal melt after collagen crosslinking for keratoconus. *Cornea.* 2010; 29(1): 117-119.

4. Al-Amry M., Mudhaiyan T., Al-Huthail R., Al-Ghadeer H. Infectious crystalline keratopathy after corneal cross-linking. Middle East Afr. J. Ophthalmol. 2017; 24(2): 100-102.

5. Vimalin J., Gupta N., Jambulingam M., Padmanabhan P., Madhavan H. The effect of riboflavin-UV-A treatment on corneal limbal epithelial cells-A study on human cadaver eyes. Cornea. 2012; 31(9): 1052-1059.

6. Thorsrud A., Nicolaissen B., Drolsum L. Corneal collagen crosslinking in vitro: inhibited regeneration of human limbal epithelial cells after riboflavin-ultraviolet-A exposure. J. Cataract. Refract. Surg. 2012; 38(6): 1072-1076.

7. Wollensak G., Mazzotta C., Kalinski T., Sel S. Limbal and conjunctival epithelium after corneal cross-linking using riboflavin and UVA. Cornea. 2011; 30(12): 1448-1454.

8. Халимов А.Р., Суркова В.К., Халимова Л.И. Морфологические изменения в ро-

говице при кератоконусе. Научно-практический журнал «Точка зрения. Восток-Запад». 2019; (1): 82-84.

9. Kling S., Hammer A., Conti A., Hafezi F. Corneal cross-linking with riboflavin and UV-A in the mouse cornea in vivo: morphological, biochemical, and physiological analysis. Transl. Vis. Sci. Technol. 2017; 6(1): 1-15.

10. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Халимов А.Р., Бикбова Г.М. Динамика уровня рибофлавина во влаге передней камеры глаза экспериментальных животных при стандартном насыщении стромы растворами для УФ кросслинкинга роговицы. Вестник офтальмологии. 2016; 132(6): 29-35.

11. Бикбов М.М., Халимов А.Р., Муслимов С.А. Морфологическая оценка изменений в роговице после кросслинкинга. Морфология. 2016; 149(3): 35.

12. Зотов В.В., Сальников В.В., Поздеева Н.А. Изменения ультраструкту-

ры стромы роговицы после проведения кросслинкинга. Офтальмология. 2012; 1: 95-96.

13. Wollensak G., Spoerl E., Wilsch M., Seiler T. Keratocyte apoptosis after corneal collagen cross-linking using riboflavin/UVA treatment. Cornea. 2004; 23(1): 43-49.

14. Халимов А.Р. Роль декстрана в офтальмологическом растворе рибофлавина для УФ кросслинкинга роговицы. Научно-практический журнал «Точка зрения. Восток-Запад». 2018; 1: 136-138.

15. Бикбова Г.М., Заболотная В.А. Гистоморфология роговицы в отдаленный период после кросслинкинга по поводу кератоконуса. Сборник научн. трудов научно-практич. конф. с международным участием по офтальмохирургии «Восток-Запад». Уфа; 2011: 64-67.



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

3-4 ИЮНЯ  
ОНЛАЙН

ВОСТОК-ЗАПАД

МЕЖДУНАРОДНАЯ  
КОНФЕРЕНЦИЯ  
ПО ОФТАЛЬМОЛОГИИ



[www.eastwestufa.ru](http://www.eastwestufa.ru)

[east-west-ufa@yandex.ru](mailto:east-west-ufa@yandex.ru)

[www.ufaeyeinstitute.ru](http://www.ufaeyeinstitute.ru)

[ufaeyenauka@mail.ru](mailto:ufaeyenauka@mail.ru)

450008, г. Уфа, ул. Пушкина, 90

тел. (347) 273-49-97

## 120 лет со дня открытия Уфимской глазной лечебницы

Ю.Ш. Галимова

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ»

### РЕФЕРАТ

Статья посвящена истории Уфимской глазной лечебницы Уфимского отделения Попечительства о слепых, которая на бесплатной основе оказывала необходимую офтальмологическую и хирургическую помощь больным с заболеваниями органа зрения. Отсутствие специального учреждения до момента открытия лечебницы привело к большому спросу населения на офтальмологическую помощь. Вви-

ду недостатка должного внимания к проблемам незрячих и слабовидящих людей со стороны властных структур и общественности в деятельности лечебницы прослеживались затруднения, препятствовавшие ее последовательному развитию. Все же к середине 20-х гг. XX века Уфимская глазная лечебница смогла нарастить объемы для оказания помощи большему количеству населения.

**Ключевые слова:** Уфимская глазная лечебница, Уфимское отделение Попечительства императрицы Марии Александровны о слепых, офтальмологическая помощь, А.А. Бельский. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:70–72.

### ABSTRACT

#### 120th Anniversary of the opening of the Ufa Eye Hospital

Yu. Sh. Galimova

Ufa Eye Research Institute, Ufa

The article is devoted to the history of the Ufa Eye Hospital of the Ufa department for the blind people, which provided the necessary free ophthalmological and surgical care to patients with eye diseases. The lack of a special institution before the opening of the Hospital led to a large need for ophthalmic care. In view of the lack of proper attention to the problems of the blind and visually impaired on the part of the authorities and the public, there were difficulties in the work of the Hospital, which

prevented its consistent development. However, by the mid- 20s of XX century the Ufa Eye Hospital was able to increase the number of people who got ophthalmological care.

**Key words:** Ufa Eye Hospital, Ufa department of the Guardianship for blind people of Empress Maria Aleksandrovna, ophthalmological care, A. A. Belskiy. ■

Point of View. East – West. 2021;1:70–72.

В 1900 г. Уфимское отделение Попечительства о слепых вышло с предложением об открытии первой глазной лечебницы в Уфе. Для реализации данного мероприятия было необходимо согласование с головным Попечительством и финансовая поддержка со стороны городских властей. Первое обращение Уфимского отделения Попечительства в Уфимскую городскую думу не увенчалось успехом. Согласно Постановлению от 21 марта 1900 г., Дума отказала в выделении запрашиваемой суммы, сославшись на утвержденную смету расходов на текущий год и пообещав решить данный вопрос в следующем году [1]. Головное Попечительство императри-

цы Марии Александровны о слепых также не дало однозначного ответа по реорганизации существовавшего на тот момент Училища для малолетних слепых, при этом главным аргументом служила дороговизна содержания лечебницы [2].

Однако это не стало сдерживающим фактором в начинании Совета Уфимского отделения, и 29 ноября 1900 г. Дума вновь собралась на обсуждение судьбы будущей глазной лечебницы. На этот раз ходатайство было одобрено и Постановлением от 29 ноября 1900 г. Дума «... единогласно ОПРЕДЕЛИЛА: предоставить в бесплатное и безсрочное пользование Уфимского отделения Попечительства Императрицы Марии

Александровны о слепых под глазную лечебницу городское место, находящееся на углу Уфимской и Старо-Жандармской улиц...» [1].

Решение финансового вопроса будущей лечебницы было определяющим для получения положительного ответа от головного Попечительства, в связи с чем 3 декабря 1900 г. Уфимское отделение вновь направило прошение в адрес Попечительства «... о преобразовании Уфимского училища слепых мальчиков в глазную амбулаторную лечебницу» [2]. Попечительство императрицы Марии Александровны о слепых поддержало Уфимское отделение и после проведенных организационных мероприятий «... 11 минут-

шаго Августа, после молебствия, совершенного Преосвященным Епископом Уфимским и Мензелинским Антонием, в гор. Уфе, открыта бесплатная амбулаторная глазная больница, с четырьмя кроватями для стационарных больных, заведующим коей приглашен врач-окулист Арсений Александрович Бельский...» (рис. 1).

Глазная лечебница заняла здание бывшего Училища для малолетних слепцов по адресу: ул. Уфимская, 91<sup>1</sup>. Данное здание с прилегающей территорией было выделено Уфимскому отделению Попечительства в бессрочное пользование [1].

В своей работе персонал лечебницы руководствовался основополагающим документом – Уставом, утвержденным губернатором [3]. Возглавивший лечебницу директор-врач А.А. Бельский прибыл в Уфимскую губернию вместе с глазным отрядом, и проявил себя хорошим организатором. Руководство лечебницей возлагалось на директора, которому поручалось ведение и медицинской части учреждения, и решение административно-хозяйственных и финансовых вопросов.

Финансирование лечебницы состояло из пожертвований благотворителей, членских взносов, субсидий от городских властей, а также средств от добровольных сборов в специальных кружках, размещенных в здании лечебницы (рис. 2).

За первый год своего руководства А.А. Бельский провел 685 операций и амбулаторных пособий. Операции в стационаре лечебницы производились в большей степени с диагнозами «катаракта» и «глаукома». За первый год своей работы А.А. Бельский прооперировал 125 пациентов по поводу катаракты.

Лечебница обладала двумя зданиями, в одном из которых располагались стационарные койки, операционная, комнаты директора и смотрительницы лечебницы, а в другом – амбулатория. Амбулатория представляла собой три комнаты: «ожидающая» на 40-50 человек,

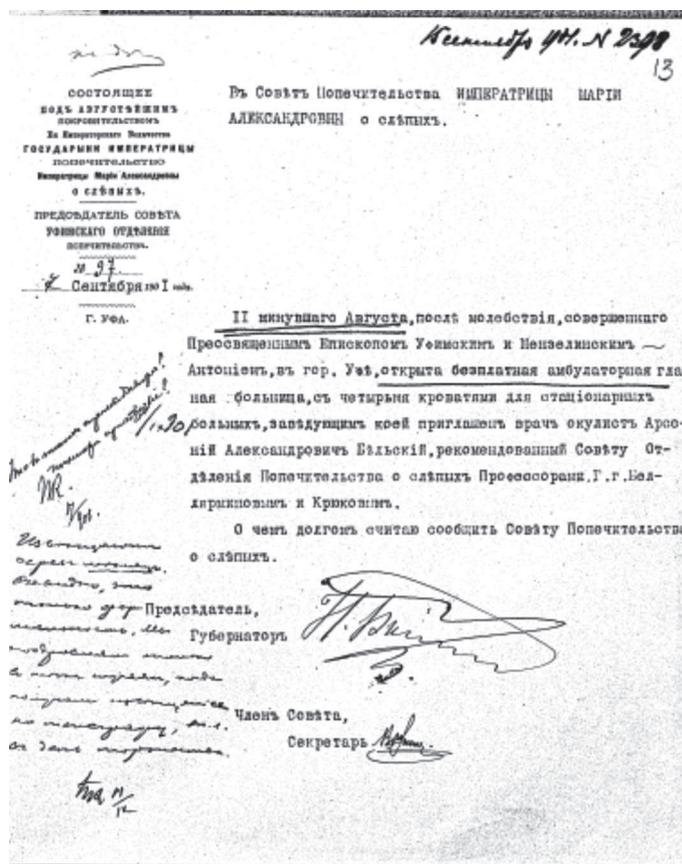


Рис. 1. Документ об открытии бесплатной Глазной лечебницы в г. Уфе 11 августа 1901 г. [2]

приемный кабинет с «темной комнатой» для проведения обследования и комната для служебного персонала. Прием пациентов осуществлялся ежедневно с 9 до 12 часов дня [4]. Госпитализируемые получали бесплатную хирургическую помощь, обеспечивались питанием и бельем [2].

В приемной комнате находилось специальное оборудование и необходимые инструменты для выполнения амбулаторных операций: набор стекол и цветная шерсть<sup>2</sup>, периметр, аппарат Жавала<sup>3</sup>, электромагнит Хиршберга<sup>4</sup> и др. В среднем ежедневно на прием приходило около 40 человек. Операционная была снабжена операционным столом, стерилизатором для перевязочного материала Менцеля и необходимым инструментарием.

Среди проблем А.А. Бельский, как в последующем и остальные заведующие лечебницей, выделял нехватку мест в стационаре и связанное с этим отсутствие возможности оказать помощь всем нуждающимся с запущенными стадиями заболевания [2]. Конечно, эта проблема напрямую была связана с недостаточным финансированием деятельности учреждения. К примеру, в 1907 г. упадок сборов в пользу лечебницы привел к тому, что поднимался вопрос о возможном прекращении ее деятельности [2]. В связи с этим Уфимское отделение обратилось в Совет Попечительства императрицы Марии Александровны о слепых с ходатайством об отпуске единовременного пособия на содержание лечебницы в размере 1 тысячи рублей из центральной кассы Попечительства, однако полученная сумма составила только 500 руб. [2].

Тяжелые условия труда, большие нагрузки служили причиной отказа врачей от заведования лечебни-

<sup>1</sup> Ныне ул. Чернышевского, здание до сегодняшнего дня не сохранилось.

<sup>2</sup> Метод диагностики дальтонизма с помощью подбора мотков цветной шерсти.

<sup>3</sup> Офтальмометр Жавала (Javal-Schiötz) – оптический прибор, предназначенный для измерения радиусов кривизны поверхностей преломляющих сред глаза: роговицы и хрусталика.

<sup>4</sup> Ручной электромагнит Гиршберга (Hirschberg) использовался для удаления инородных тел из полости глаза.

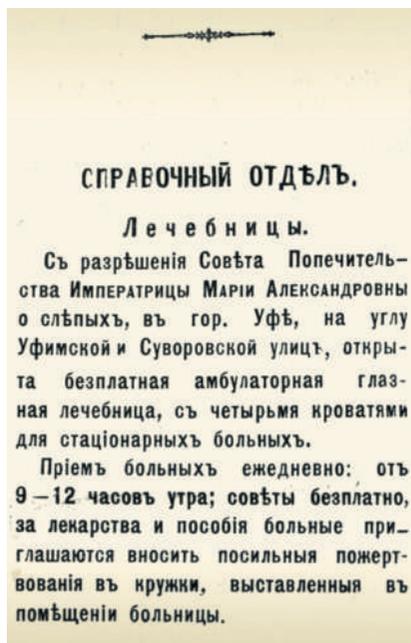


Рис. 2. Объявление о графике работы Глазной лечебницы [4]

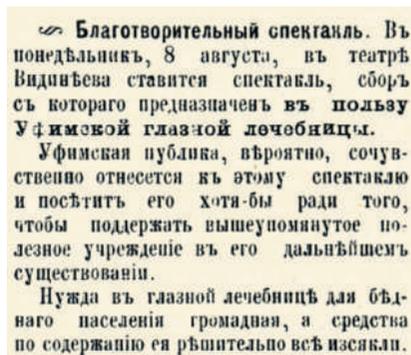


Рис. 3. Объявление о благотворительном спектакле в пользу лечебницы [5]

цей, а поднимаемый вопрос о развитии второго врача не получал развития. Первый директор учреждения А.А. Бельский писал, что крупнейшим недостатком в деятельности

лечебницы является нехватка денежных средств, что не позволяет персоналу выполнять свое назначение и препятствует дальнейшему развитию, несмотря на «...общее сочувствие к ней как населению, так и общественных Управлений, не говоря уже о Попечительстве о слепых» [2]. Он выражал надежду, что значительная часть населения придет на помощь неимущему большинству и хотя бы со временем получится расширить возможности «...этого пока бедного учреждения для оказания помощи все большему и большему числу больных глазами» [2]. Для привлечения внимания к финансовым проблемам Совет Уфимского отделения организовывал благотворительные спектакли и маскарады в пользу лечебницы (рис. 3). Но, к сожалению, из года в год ситуация не улучшалась и врачи из-за небольшого жалования были вынуждены совмещать работу в лечебнице с частным платным приемом.

Возникшие на пути становления лечебницы трудности не стали препятствием для поступательного развития деятельности учреждения, и к началу 20-х гг. XX в. лечебница смогла расширяться. Так, в 1923 г. Уфимской глазной лечебнице были предоставлены дополнительные помещения: амбулатория переехала по адресу ул. Пушкинская, д. 83<sup>1</sup>, в то время как стационар продолжал функционировать по прежнему адресу: ул. Суворовская, д. 16 [6]. В лечебнице трудились два врача. К 1925 г. стационар, который был развернут на 50 койках, и амбулатория лечебницы находились по одному адресу: ул. Пушкинская, д. 83. Количество врачей достигло трех человек.

Несмотря на проблемы с финансированием, работа в Уфимской глазной лечебнице была поставлена на должном уровне. Ежедневно коллектив лечебницы, состояв-

ший из одного врача-директора и немногочисленного вспомогательного персонала, на безвозмездной основе оказывал офтальмологическую помощь социально незащищенным слоям населения губернии. Во многом благодаря самоотверженному труду директоров лечебницы А.А. Бельского, В.И. Сушкина, А.А. Мейер, Ф.А. Киркевича, В.Ф. Кашменского, а также Г.Ф. Лузинского, С.А. Алексеева, И.А. Агарева, учреждение смогло выстоять в сложные для страны времена. Именно лечебница стала основой для создания в 1925 г. Башкирского научно-исследовательского трахоматозного института, получившего роль координатора сети офтальмологических учреждений в республике [7].

Открытие Уфимской глазной лечебницы 11 августа 1901 г. знаменует начало нового этапа в истории Уфимского отделения Попечительства императрицы Марии Александровны о слепых, где на первый план выходит оказание офтальмологической, в том числе хирургической помощи населению.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Национальный архив Республики Башкортостан. Ф. И-311. Оп. 1. Ед. хр. 2. Л. 14, 31.
2. Российский государственный исторический архив. Ф. 764. Оп. 1. Д. 315. Л. 7 об., 7-8 об., 13, 39, 39 об., 40, 41, 145-145 об.
3. Устав Глазной лечебницы Уфимского отделения Попечительства имп. Марии Александровны о слепых (утвержден 24.04.1906 г.). Уфа: Типо-лит. т-ва Ф.Г. Соловьев и Ко; 1912: 8 с.
4. Объявления //Уфимские губернские ведомости. Уфа; 1902: 12 ноября.
5. Благотворительный спектакль. Уфимские губернские ведомости. Уфа; 1905: 5 августа.
6. Глазная лечебница //Власть труда. Уфа; 1923, №173.
7. Галимова Ю.Ш. Создание системы стационарной офтальмологической помощи в Уфе в начале XX в. //Вестник РУДН. Серия: История России. М., 2018; Т. 17, № 3: 696-717.

<sup>1</sup> Ныне ул. Пушкина, 99 – здание Республиканской клинической больницы №2.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-73-76>

## Исторический экскурс развития кератопластики в Уфимском НИИ глазных болезней

В.К. Суркова

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

В статье представлены этапы внедрения в Уфимском НИИ глазных болезней различных видов кератопластики на протяжении более 70 лет. Описаны современные виды применяемой селективной кератопластики в зависимости от заболевания и степени поражения стромы: глубокая передняя послойная кератопластика и эндотелиаль-

ная. Определены основные условия выполнения высокотехнологичных кератопластических операций, включая современное оборудование и подготовку высококвалифицированных офтальмохирургов. Приведен собственный опыт становления и развития кератопластических операций.

**Ключевые слова:** патология роговицы, Уфимский НИИ глазных болезней, кератопластика. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:73–76.

### ABSTRACT

#### Historical overview of the development of keratoplasty in the Ufa Eye Research Institute

V. K. Surkova

Ufa Eye Research Institute

The article presents the stages of introduction of various types of keratoplasty for more than 70 years in the Ufa Eye Research Institute. Modern types of applied selective keratoplasty are described depending on the disease and the degree of stroma damage: anterior deep layer keratoplasty and endothelial keratoplasty. The main conditions for

performing high-tech keratoplasty operations including modern equipment and training of highly qualified surgeons are determined. Our own experience of formation and development of corneoplastic surgeries is given.

**Key words:** corneal pathology, Ufa Eye Research Institute, kerato-plasty. ■

Point of View. East – West. 2021;1:73–76.

Разные виды пересадки роговицы при ее помутнениях и заболеваниях являются определяющими в коррекции патологии роговицы и будут долгие годы оставаться доминирующим методом лечения. При этом операции сопровождаются кардинальными изменениями отдельных ее этапов, внедрением новых диагностических и хирургических нюансов и расширением показаний к применению.

Роговица – передняя прозрачная часть наружной фиброзной оболочки глаза является уязвимой к негативному воздействию механических, физических и химических факторов окружающей среды. До 50% причин слепоты связано с помутнениями и рубцами роговой обо-

лочка (РО) вследствие заболеваний и травм. В мире более 40 млн человек нуждаются в пересадке роговицы. К сожалению, консервативные методы терапии требуют длительного лечения и далеко не всегда способствуют восстановлению нарушенных зрительных функций.

Экскурс в прошлое. Кератопластика (КП) в Уфимском НИИ глазных болезней (в дальнейшем – институт) проводится более 70 лет и берет начало в далеких 50-х годах прошлого века. Тогда по инициативе заведующего кафедрой глазных болезней Башкирского государственного медицинского института, профессора Кудоярова Габдуллы Хабировича ряд сотрудников прошли обучение основам пересадки роговицы в

Одесском НИИ глазных болезней и тканевой терапии им. акад. В.П. Филатова и внедрились полученный опыт в институте.

Кератопластика тех лет отличалась рутинными методами хирургии, слабым техническим оснащением. Основные причины помутнения роговицы отмечали после трахоматозного паннуса и язвы РО, кори, скарлатины, скрофулеза, кератитов, ожогов, травм. Восстановление зрения таким больным было возможно только путем пересадки роговицы.

Первые операции кератопластики были выполнены в институте в 1947–1949 гг. профессором Г.Х. Кудояровым. Затем офтальмохирург Раиса Федоровна Войшвилло внедрила их

в широкую клиническую практику и защитила первую кандидатскую диссертацию на тему «Сквозная кератопластика при укреплении трансплантата перекидными швами с целлофановой пленкой». Операции проводились трепанами ФМ-3 и ФМ-4 одесского производства с диаметром режущих коронок от 4 до 8 мм при разнице в диаметре трепанов донора и реципиента в 0,05 мм. Институт многие годы пользовался такими же кустарными трепанами, которые требовали периодической заточки. В качестве трансплантационного материала использовали кадаверную РО человека – свежую или консервированную во влажной камере при +2-4 градусах по Цельсию (по методике В.П. Филатова), высушенную на силикагеле, а также выдержанную в специальных растворах.

В 70-80-е годы прошлого столетия в Институте производили сквозную и послойную кератопластику с оптической и лечебной целями при упорных кератитах, язвах и инфилтратах, длительно незаживающих эрозиях, ожогах, дистрофиях и гнойном расплавлении РО (В.К. Суркова, Р.С. Закиров). Продолжались контакты с Одесским НИИ ГБ: подготовка специалистов на рабочем месте, обмен опытом, участие в работе научно-практических конференциях. В Институте расширялся круг специалистов, выполняющих кератопластику, в их числе Р.М. Гимранов, Е.Н. Семенова. Проводились реконструктивно-восстановительные операции при рубцовых исходах тяжелых ожогов глаз: при симблефароне и анкилоблефароне, часто сочетающихся с бельмами и птеригиумом (Р.Ф. Войшвилло, В.К. Суркова, Р.С. Закиров). Следует отметить, что для закрытия раневой поверхности в те годы помимо кадаверной роговицы применяли разные трансплантаты: конъюнктиву, склеру, слизистую с губы. Позднее была внедрена сквозная кератопластика у детей (Р.А. Азнабаев).

При проведении ротационной аутокератопластики у детей определяли сильные и слабые участки преломления РО, используя дооперационные данные лазерной видеокератографии – наиболее прогрессивного диагностического метода в те годы. При двусторонних безнадеж-

ных васкуляризированных бельмах и слепоте больных проводили кератопротезирование – вживление кератопротезов Фёдорова-Зуева в рубцово-измененную роговицу для реабилитации пациентов со сложной деформацией оптической оболочки и получения возможных оптических результатов (Р.М. Гимранов).

В 80-90-е годы прошлого столетия впервые в России была разработана и внедрена рефракционная эпикератопластика (ЭКП), в том числе и у детей, с использованием биолинз, изготовленных без замораживания донорской роговицы (М.М. Бикбов). Рефракционная эпикератопластика – щадящий способ послойной кератопластики – был включен в десятку лучших достижений мировой хирургии роговицы десятилетия (1994 г., *Ophthalmology Times Europe*). В частности, была доказана безопасность и эффективность проведения операции при коррекции миопии, гиперметропии и афакии у детей. Применение при кератоконусе биолинз из свежей донорской РО позволило достигать повышения зрительных функций и снижения преломляющей силы за счет выравнивания передней поверхности роговицы. Показанием к проведению ЭКП у пациентов с кератоконусом была высокая преломляющая сила РО (от 48,0 до 79,0 Д) без дефектов и помутнений в оптической зоне. Результатом операции явились увеличение остроты зрения и уменьшение миопической рефракции у больных с кератоконусом [1–4].

Эпикератопластика при остром кератоконусе может являться первым этапом в спасении глаза и улучшении зрения в последующем. Отличительной особенностью рефракционной ЭКП является возможность послеоперационной регуляции рефракции путем изменения срока снятия швов, фиксирующих биолинзу. К преимуществам операции относятся ее обратимость. Издана монография «Рефракционная кератопластика у детей» (М.М. Бикбов, 2000), в которой детально представлены техника и правила проведения этапов операции, возможные трудности и осложнения, которые подстерегают офтальмохирурга, способы их устранения при аметропиях.

В последние 5 лет в институте совершенствуется техника операции по удалению птеригиума с использованием фемтосекундного лазера с элементами пластики аутоконъюнктивой (Р.А. Казакбаев).

До внедрения микрохирургии в институте сквозная пересадка роговицы (СКП) выполнялась с оптической, лечебной, тектонической, мелиоративной и косметической целями. Функциональные результаты послойной кератопластики (ПКП) в то время, как правило, уступали результатам СКП в связи с несовершенством техники операции и отсутствием необходимого диагностического и хирургического оборудования. Было технически невозможно полностью убрать пораженные слои и участки РО, добиться сопоставления послойного трансплантата и стромальной поверхности ложа. В результате неровности поверхности интерфейса способствовали возникновению отека трансплантата, неправильному послеоперационному астигматизму и длительной неэффективной зрительной реабилитации. Тем не менее, ПКП была незаменимой в лечебных целях при язвах роговицы и десцеметоцеле. Следует отметить большую доступность в те годы и меньшие требования к пересадочному материалу для послойной пересадки РО.

Инновационное развитие офтальмологии в институте за последние 15 лет сопровождается внедрением многочисленных технических решений, появлением новых приборов и инструментов, в связи с чем стратегия и тактика хирургических подходов при кератопластике изменилась коренным образом [5–8]. Приоритетным в настоящее время является проведение современных видов послойной кератопластики, основанных на избирательном принципе замещения патологического субстрата в слоях роговицы. Проводится кератопластика в различных модификациях – от сквозной, передней послойной до эндотелиальной (М.М. Бикбов, Э.Л. Усубов). Этому способствовало приобретение современной диагностической и хирургической аппаратуры, лазерных установок и появление новых методов исследования: оптической когерентной томографии пе-

реднего отдела глаза (Visante OCT, Carl Zeiss, Германия); конфокальной сканирующей микроскопии, подсчета плотности эндотелиальных клеток (Confoscan-4, Nidek); кератотопографии (Pentacam HR), ультразвукового пахиметра (SP-3000, Tomey, Япония); микрокератома (PocketMaker, DiopTex GmbH, Австрия), современных фемтолазеров, вакуумных трепанов и др., а также разработка собственных инструментов и аппаратов на базе созданного в структуре института специализированного отделения хирургии роговицы и хрусталика.

Важными в высококачественном проведении кератопластических операций являются подготовка специалистов и освоение всех нюансов щадящих манипуляций на роговице, т.к. все этапы селективной кератопластики требуют высокой хирургической техники, значительных затрат времени и подготовки офтальмохирурга. Молодые специалисты института осваивают азы и отдельные этапы кератопластики в экспериментальных условиях в виварии, на муляжах, регулярно проводятся тематические вебинары.

В настоящее время в институте проводятся поверхностная и передняя глубокая послойная кератопластика (ПППР), эндотелиальная кератопластика, каждая из которых замещает отдельные измененные слои, не затрагивая здоровые участки стромы.

В институте расширены показания к применению глубокой передней послойной кератопластики при дистрофиях и помутнениях РО [6] вплоть до десцеметовой мембраны (ДМ). Учитывая одно из научных направлений работы института – диагностику и лечение эктазий роговицы, уделяется особое внимание нюансам проведения ПППР у пациентов с кератоконусом, с учетом показателя эндотелиальных клеток и отсутствия дефектов ДМ. Для успешного отделения задней стромы РО от ДМ применяется мануальная техника, фемтолазер, введение в слои роговицы «большого пузыря» воздуха по методу «big bubble», предложенному Anwar и Teichmann [7].

Для отслаивания пораженных слоев роговицы и получения ровного интерфейса применяется фемтосе-

кундный лазер. Он позволяет качественно и с высокой точностью провести послойное удаление патологически измененной стромы и выкраивать трансплантаты без мануального участия, что исключает повреждение рядом расположенных структур. Преимущество операции ПППК состоит в отсутствии риска эндотелиального отторжения, меньших требованиях к донорскому материалу, снижении числа послеоперационных осложнений, ускорении зрительной реабилитации пациентов. Следует указать и на недостатки операции: техника ПППК более трудоемка, длительна по времени выполнения. Не исключается риск перфорации задних слоев РО, что в ряде случаев вынужденно может привести к переходу к сквозной кератопластике.

Применяются различные модификации автоматизированной эндотелиальной кератопластики при кератопатии с лечебной и оптической целью. В 2011 г. в институте впервые внедрена задняя ламеллярная кератопластика (ЗЛКП) – замещение задних патологически измененных слоев роговицы, десцеметовой мембраны и эндотелия реципиента с захватом тонких слоев РО или без него [5, 7].

Все чаще выполняется автоматизированная эндотелиальная кератопластика – удаление десцеметовой оболочки и эндотелия с заменой ультратонким трансплантатом [7]. Выкраивание трансплантатов с гладкой поверхностью проводят с использованием микрокератома Pocket Maker. Метод применяется при дистрофии Фукса, буллезной кератопатии. Прогрессирующий характер последней, роговичный синдром, возможность развития язвочек РО и внутриглазной инфекции, неблагоприятный прогноз для зрения ставят вопрос о лечении данного заболевания в ряд актуальных проблем офтальмологии. Ранее основным методом лечения БК была СКП. Однако последняя не приводила к полному купированию заболевания вследствие ряда осложнений и длительного периода реабилитации.

Насколько хороши способы современных технологий КП, покажут отдаленные результаты и научный анализ степени прозрачного приживления трансплантатов, частоты их отторжения, состояния эндоте-

лиальных клеток, показателей послеоперационной рефракции и восстановления зрения. Но ясно одно, что все современные виды послойной пересадки РО имеют преимущества перед СКП, при этом, однако, не исключают последнюю.

Послойная кератопластика является менее инвазивной и более благоприятной в плане улучшения зрения. Тем не менее, проведение послойной КП по новым технологиям по времени насчитывает около 15 лет, в то время как СКП – более сотни лет. Поэтому методы ламеллярной кератопластики требуют дальнейших исследований, возможно, направленных на ее совершенствование и доработку.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В перспективе дальнейшее укрепление материально-технической базы института, подготовка специалистов, совершенствование технических подходов к выполнению кератопластики, тесные контакты с глазным банком России значительно увеличат число хирургических вмешательств при патологии РО. Это не только облегчит страдания больных, но и работу офтальмохирургов, испытывающих постоянный дефицит пластического материала, который часто необходим по экстренным показаниям. Остаются открытыми вопросы определения четких показаний и выбор метода кератопластики в зависимости от исходного состояния роговицы для получения оптимальных функциональных результатов. Следует еще также оценить значение фемтосекундного лазера в технологии кератопластики. Учитывая данные научной офтальмологической литературы и результаты собственных исследований, необходимо продолжить работу по совершенствованию и выбору оптимальных методов кератопластики при патологии роговицы в Уфимском НИИ глазных болезней.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аветисов С.Э., Мамиконян В.Р., Труфанов С.В., Осипян Г.А. Селективный принцип современных подходов к кератопла-

стике. Вестник офтальмологии. 2013; 5: 97-103.

2. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А. Хирургическая коррекция аметропий у детей. Обзор литературы. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2011; 11(2): 5-8.

3. Бикбов М.М., Бикбулатова А.А., Бикбова Г.М., Гарипова Е.М. Анализ микроморфологического состояния роговицы и трансплантата in vivo в отдаленные сроки после эпикератоластики. Офтальмологические ведомости. 2011; 4(4): 25-31.

4. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Исакова А.Х. Имплантация интрастромальных роговичных сегментов

kerating в коррекции остаточных аметропий после эпикератоластики по поводу кератоконуса. Катарактальная и рефракционная хирургия. 2013; 13(1): 14-17.

5. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Эктазии роговицы (патогенез, патоморфология, клиника, диагностика, лечение). М.: Изд-во «Офтальмология». 2011. 168 с.

6. Бикбов М.М., Бикбова Г.М. Результаты хирургического лечения кератоконуса методами сквозной и эпикератоластики. Офтальмология. 2006; 3: 30-32.

7. Бикбов М.М., Марванова З.Р., Марванова Л.Р. Автоматизированная эндотелиальная кератоластика с ультратонким трансплантатом в лечении буллезной ке-

ратопатии. Практическая медицина. 2012; 4(59): 83-84.

8. Бикбов М.М., Марванова Л.Р. Новый метод формирования трансплантатов для эндотелиальной кератоластики. Медицинский вестник Башкортостана. 2018; 13(78): 41-46.

9. Малюгин Б.Э., Паштаев А.Н., Елаков Ю.Н., Айба Э.Э. Глубокая передняя послойная кератоластика с использованием фемтосекундного лазера Intralase 60 khz. Практическая медицина 2012; 4(59): 100-103.

10. Anwar M., Teichmann K.D. Big-Bubble technique to bare Descemet's membrane in anterior lamellar keratoplasty. J. Cataract. Refrac. Surg.-2002; 28 (3): 398-403.



УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ



### Протектор роговицы «ДЕКСТРАЛИНК»

Регистрационное удостоверение  
№ ФСР 2010/09071

### ИННОВАЦИОННЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ЗАБОЛЕВАНИЙ РОГОВИЦЫ

ДЕКСТРАЛИНК предназначен для использования в офтальмологической практике при проведении процедуры УФ кроссликинга роговицы

- оказывает фотосенсибилизирующее и фотопротекторное действие
- защищает эндотелий и чувствительные внутриглазные структуры
- положительно влияет на сохранность клеток роговицы
- ускоряет регенераторные процессы

Выпускается стерильным во флаконах по 3 мл  
1 мл раствора содержит:

Рибофлавина-мононуклеотид 1 мг  
Декстран 200 мг  
Изотоническая основа q.s.

450003, г. Уфа, ул. Пушкина, 90 тел. +7 (347) 272-08-52 e-mail: niimarketing@yandex.ru www.ufaeyeinstitute.ru

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-77-85>

## К вопросу о клинической классификации диабетической ретинопатии

К.Н. Ахтямов, М.Р. Каланов, Р.М. Зайнуллин, Т.А. Халимов

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

На сегодняшний день не существует единой общепринятой классификации изменений глазного дна на фоне сахарного диабета, в частности, диабетической ретинопатии (ДР). Методологическая неоднородность существующих классификаций во многом объясняется разной направленностью их применения. Одни классификации оптимальны для выбора хирургической тактики лечения, другие – для лазерных и/или комбинированных вмешательств.

Очевидно, что ценность любой классификации заключается в полноте отражения всей палитры имеющихся клинико-морфологических изменений с учетом патогенетической стадийности процесса. Поэтому поиск оптимальной классификации ДР, отвечающей современным возможностям лечения витреоретинопатии, является предметом оживленной дискуссии.

**Ключевые слова:** классификации, диабетическая ретинопатия, преимущества и недостатки. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:77–85.

### ABSTRACT

#### As for clinical classification of diabetic retinopathy (review)

K.N. Akhtyamov, M.R. Kalanov, R.M. Zainullin, T.A. Khalimov

Ufa Eye Research Institute, Ufa

Currently no unified generally accepted classification of intraocular changes due to diabetes mellitus (DM), in particular, diabetic retinopathy (DR). The methodological heterogeneity of the existing classifications is largely due to the different directions of their application. Some classifications are optimal for the choice of surgical treatment tactics, others – for laser and / or combined interventions.

Obviously, the valuation of any classification lies in the completeness whole palette of available clinical and morphological changes

considering staging pathogenetic process. Therefore, the search for optimal classification of DR that meets current possibilities of treating vitreoretinal pathology is the subject of a lively discussion.

**Key words:** classifications, diabetic retinopathy, advantages and limitations. ■

Point of View. East – West. 2021;1:77–85.

На основании сравнительного анализа существующих классификаций диабетической ретинопатии (ДР) в этой работе мы попытались определить и обозначить наиболее адекватную систематизацию патогенетических признаков для патогенетически ориентированного выбора метода и тактики лечения в каждом конкретном случае.

Ретроспектива изучения данной проблемы относится к 1968 году, когда группа международных экспертов впервые инициировала пред-

ложение о необходимости систематизировать и классифицировать офтальмоскопические проявления ДР для выбора тактики лечения и определения прогноза течения заболевания [1-2]. В разработанной авторами классификации впервые были стандартизированы основные признаки ДР (рис. 1).

Однако уже в ближайшие годы опыт применения предложенной классификации показал необходимость более глубокого диагностического анализа глазных проявлений сахарного диабета. В 1978 году

классификация была взята за основу и использована в исследовании Diabetic Retinopathy Study Research Group (DRS, 1978), которая состояла из анализа стереофотографий. В 7 стандартных зонах сетчатки с эталонами выделяли следующие зоны: 1-я зона – диск зрительного нерва (ДЗН) в центре, 2-я – макулярная область (МО) в центре и 3-я – темпоральной макулы, а также выделялись 4-я – верхне-височная, 5-я – нижне-височная, 6-я – верхне-носовая и 7-я – нижне-носовая зоны [3]. Несмотря на то, что данная классифи-

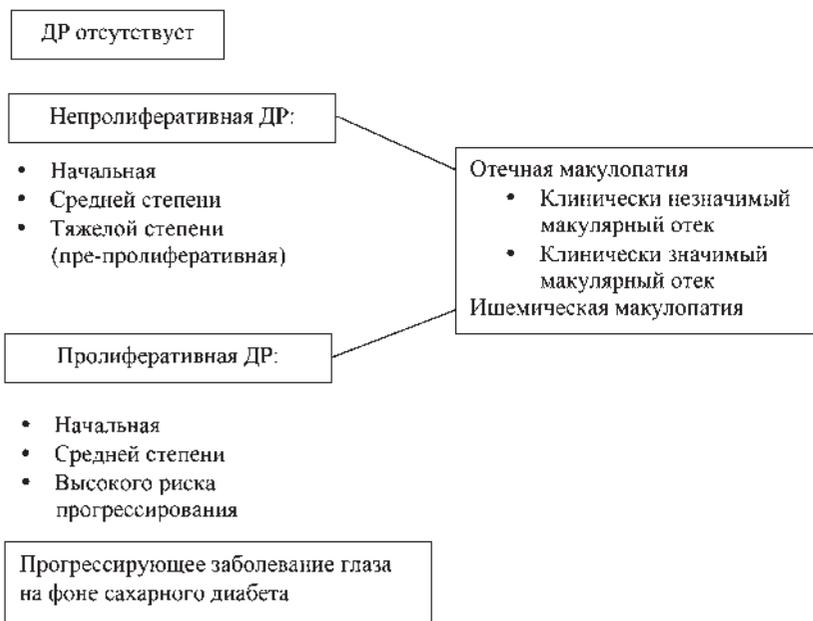


Рис. 1. Первая классификация диабетической ретинопатии (Airlie House, 1968)



Рис. 2. Непролиферативная диабетическая ретинопатия. Белыми стрелками отмечены микроаневризмы и микрогеморрагии вдоль сосудистых аркад. Экссудативные очаги в макулярной области

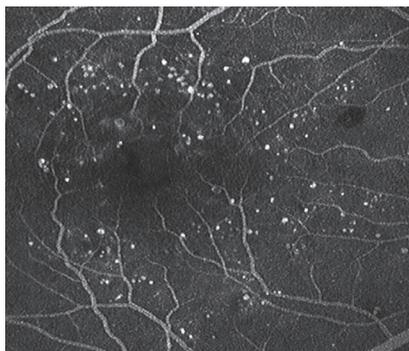


Рис. 3. Флуоресцентная ангиография. Непролиферативная диабетическая ретинопатия. Экранируются микроаневризмы и микрогеморрагии вдоль сосудистых аркад

кация оказалась достаточно точной, она не получила широкого распространения из-за технической сложности аппаратуры для фоторегистрации, необходимости специально обученного персонала и компьютера со специальной программой для интерпретации полученных данных.

В 1991 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) одобрила классификацию ДР, предложенную E. Kohner и M. Porta, в основу которой легла последовательность структурных изменений на

глазном дне, при исследовании методом прямой офтальмоскопии [4-6]. Согласно данной классификации, выделяют 3 стадии ДР:

- непролиферативная ДР: микроаневризмы (МА), микрогеморрагии, экссудативные очаги, отек сетчатки (рис. 2-3);

- препролиферативная ДР: венозные аномалии: чёткообразность, извитость венул, наличие петель, удвоение, наличие большого количества твердых «ватных» экссудатов, интра-ретиальных микрососудистых аномалий (ИРМА), множества крупных

ретиальных геморрагий. Правило «4-2-1» – множественные кровоизлияния в сетчатку в четырех квадрантах, венозные аномалии в двух квадрантах и ИРМА хотя бы в одном квадранте – высокий риск развития пролиферативной стадии ДР (рис. 4 а-б);

- пролиферативная ДР (ПДР) характеризуется появлением неоваскуляризации ДЗН и/или других отделов сетчатки, наличием частичного или тотального кровоизлияния в стекловидное тело (СТ) – гемофтальма вследствие разрушения новообразованных сосудов, преретиальных геморрагий, распространением неоваскуляризации (НВ) по ретиальной поверхности задней гиалоидной мембраны (ЗГМ) с ее последующей пролиферацией (появлением фиброза и признаков глиоза I-IV степени) и образованием соединительной ткани (швартообразование / фиброглиальная ткань / заднегиалоидная пролиферация и т.д.), образованием витреоретиальных тракций, тракционной отслойки сетчатки (ТОС), развитием рубцеоза радужки и вторичной глаукомы (рис. 5 а-в).

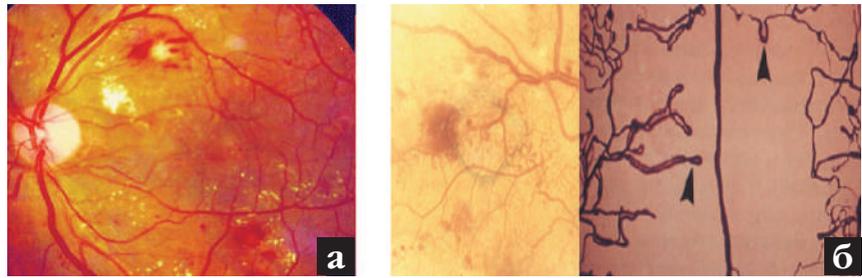
Несмотря на то, что данная классификация ДР является простой и в целом удобной для применения в повседневной практике, она также имеет ряд существенных недостатков. Так, в ней только перечисляются стадии ДР и ее клинические проявления, но нет подразделения их на подстадии. Это существенно затрудняет выбор адекватной тактики лечения, в частности, хирургической. В результате этого, пациентам с разной по тяжести клинической картины ставится один и тот же диагноз, но проводится разное лечение. Так, например, при ПДР только с неоваскуляризацией золотым стандартом лечения является панретиальная лазеркоагуляция сетчатки (ПРЛКС) [7-10]. Однако при ПДР с заднегиалоидной пролиферацией показана витрэктомия (ВЭ) [11-13].

В ходе крупного многоцентрового исследования Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study (ETDRS, 1991) была опубликована итоговая шкала тяжести ДР, которая со временем стала известной как классификация ETDRS [10]. Данная классификация является модификацией Airlie House, также основанной на анализе

стереофотографий в 7 стандартных зонах глазного дна. Отличительной чертой является то, что ETDRS классифицирует ДР на 11 комплексных стадий в пределах от 10-го уровня (отсутствие ретинопатии) до 90-го уровня (глазное дно не офтальмоскопируется даже фрагментарно) [14] (табл. 1).

По данным зарубежной печати, все последующие шкалы градации ДР (Международная классификация ДР, Международная клиническая шкала тяжести ДР, предложенная Американской академией офтальмологии в 2002 г., EURODIAB IDDM Complications Study, 1989-1991 гг. и др.), являются модифицированными вариантами итоговой классификации ETDRS [14-16].

Также в ходе исследования ETDRS был предложен термин «клинически значимый макулярный отек», определяемый по наличию любого из трех признаков [17]:



**Рис. 4.** Препролиферативная диабетическая ретинопатия: а) множественные геморрагические очаги, извитость и чёткообразность вен, наличие зон с интратетинальными микрососудистыми аномалиями; б) слева – обширная зона с интратетинальными микрососудистыми аномалиями, точечными микрогеморрагиями; справа – снимок электронной микроскопии: дупликация венул, чёткообразность венул, образование сосудистых шунтов (предвестник неоваскуляризации)

1) утолщение сетчатки в пределах до 500 мкм (1/3 ДЗН) от анатомического центра макулы (рис. 6 а);

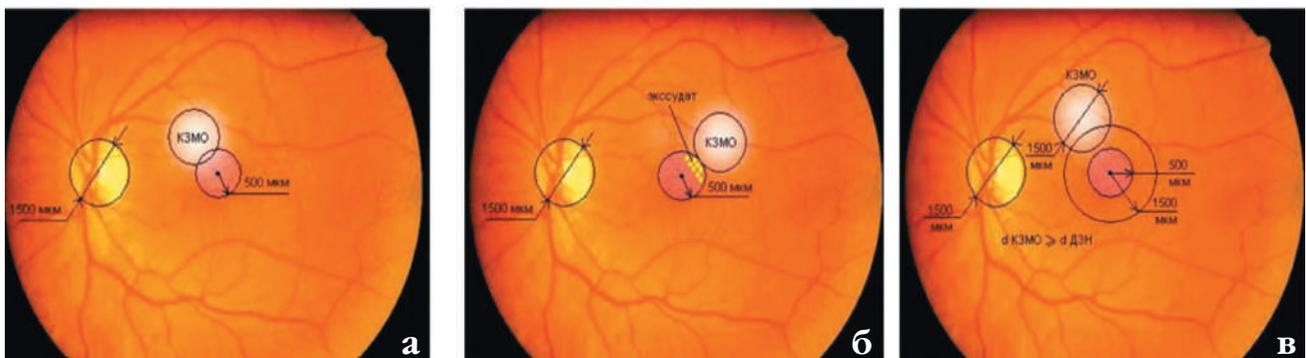
2) формирование «твёрдых» экссудатов в центре макулы или в пределах 500 мкм от него с отеком сетчатки (причем отек может локали-

зоваться вне 500 мкм окружности) (рис. 6 б);

3) наличие утолщения сетчатки площадью, равной площади ДЗН, в зоне от 500 до 1500 мкм от анатомического центра макулы [18-19] (рис. 6 в).



**Рис. 5.** Пропролиферативная диабетическая ретинопатия: а) неоваскуляризация диска зрительного нерва и сетчатки; б) фиброглиальная ткань у диска зрительного нерва, переходящая на верхнюю сосудистую аркаду (глиоз III степени); в) фиброглиальная ткань циркулярно распространена на среднюю периферию глазного дна (глиоз IV степени), участки с локальной тракционной отслойкой сетчатки



**Рис. 6.** Отек сетчатки: а) в пределах 500 мкм от анатомического центра макулы; б) твердые экссудаты в пределах 500 мкм от анатомического центра макулы. Отек сетчатки вне 500 мкм от анатомического центра макулы; в) отек сетчатки размером с диск зрительного нерва в зоне от 500 до 1500 мкм от анатомического центра макулы

Таблица 1

Классификация диабетической ретинопатии ETDRS (1991)		
Уровень по ETDRS	Стадия ДР	Офтальмоскопическая картина
Непролиферативная ДР		
10	нет ДР	МА и другие изменения отсутствуют, может быть расширение венул сетчатки.
14-35	начальная	Незначительное количество МА и микрогеморрагий, могут выявляться «твердые» и «мягкие» экссудаты
43	умеренная	Один из признаков: - умеренное количество МА и геморрагий; - умеренно выраженные ИРМА в 1 квадранте
47	выраженная	Оба признака 43-го уровня или один из признаков: - множественные МА и микрогеморрагии в 2-3 квадрантах; - множественные зоны ИРМА в 1-3 квадрантах; - чёткообразность венул хотя бы в 1 квадранте
53	тяжелая	Сочетание 2-3 признаков 47-го уровня или 1 из признаков: - множественные МА и микрогеморрагии во всех квадрантах; - выраженные ИРМА хотя бы в 1 квадранте; - чёткообразность венул в 2 и более квадрантах
Прролиферативная ДР		
61	начальная	Один из признаков: - фиброз на ДЗН или сетчатке без НВ; - НВ сетчатки меньше половины площади ДЗН
65	выраженная	Один из признаков: - НВ сетчатки более половины площади ДЗН; - НВ ДЗН менее трети его площади; - НВ сетчатки менее половины площади ДЗН без НВ ДЗН, но при наличии преретинальной или витреальной геморрагии площадью менее 1,5 ДЗН
71	тяжелая (высокого риска 1)	Один из признаков: - преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН, - преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с НВ сетчатки более половины площади ДЗН; - преретинальная или витреальная геморрагия площадью менее 1,5 ДЗН в сочетании с НВ ДЗН менее трети его площади; - НВ ДЗН более трети его площади
75	тяжелая (высокого риска 2)	НВ ДЗН более трети его площади и преретинальная или витреальная геморрагия площадью более 1,5 ДЗН.
81-85	далеко зашедшая	Один и более признаков: - невозможно оценить площадь НВ; - глазное дно офтальмоскопируется частично или не офтальмоскопируется в заднем полюсе; - преретинальная или витреальная геморрагия в заднем полюсе площадью более 4 ДЗН; - ретиношизис в макулярной зоне
90	градация невозможна	Глазное дно не офтальмоскопируется даже фрагментарно

Выделяют следующие клинические формы диабетического макулярного отека (ДМО) [16, 20-23]:

- фокальный (гиперпроницаемость капилляров, связанная с изолированным прорывом внутреннего гематофтальмического барьера и нарушением ауторегуляции);
- диффузный (то же, что при фо-

кальном в сочетании с нарушением наружного гематофтальмического барьера);

- тракционный (нарушение витреоретинальных взаимоотношений или плотности внутренней пограничной мембраны сетчатки);
- ишемический отек (микроокклюзия капилляров).

Классификация ETDRS по сей день широко применяется в научных исследованиях и публикациях, однако ее применение затруднено в повседневной практике, что обусловлено отсутствием специфического диагностического оборудования и обученного медицинского персонала [24]. Данная класси-

Таблица № 2

**Клиническая классификация диабетической ретинопатии и диабетического макулярного отека  
(И.Б. Медведев с соавт., 2015)**

Стадия	Офтальмоскопическая картина	Риск развития ПДР высокого риска	Контрольные осмотры	Стандарты лечения
<b>Диабетическая ретинопатия</b>				
ДР 0	Отсутствие признаков ДР	Менее 1% в течение 4 лет (WESDR, 1989)	1 раз в 2 года	Не требуется
<b>Непролиферативная (ДР I)</b>				
ДР I-a (начальная)	1 и более МА	До 4% в течение 4 лет (WESDR, 1989)	1 раз в год	Консервативная терапия
ДР I-b (умеренно выраженная)	МА + другие специфические изменения, характерные для ДР: менее 20 интравитреальных геморрагий в каждом из 4 квадрантов; чёткообразные изменения вен отсутствуют или выявляются только в 1 квадранте; ИРМА отсутствуют	До 15% в течение 5 лет (WESDR, 1989); от 8 до 18% в течение года; от 24 до 39% в течение 5 лет (ETDRS, 1991).	1 раз в 6 мес.	
ДР I-c (тяжелая)	Правило 4:2:1: свыше 20 интравитреальных геморрагий в каждом из 4 квадрантов; четкообразность вен, как минимум в 2 из 4 квадрантов; единичные выраженные ИРМА.	До 33% в течение года; до 58% в течение 5 лет (WESDR).	1 раз в 3 мес. + консультация в лазерном отделении	
<b>Пролиферативная (ДР II)</b>				
ДР II-a (начальная)	Клиническая картина тяжелее, чем при непролиферативной ДР I-c; отсутствие признаков ПДР высокого риска (II-b).	Риск развития слепоты и славовидения до 7% в течение 2 лет (DRS, 1978)	1 раз в 3 мес. + консультация в лазерном отделении	ПРЛКС по показаниям
ДР II-b (высокого риска)	- НВ ДЗН и гемофтальм; - НВ ДЗН, занимающая площадь более 1/4 – 1/3 диаметра ДЗН в отсутствие гемофтальма; - НВ сетчатки, занимающая площадь 1/3 размера ДЗ, гемофтальм; - НВ ДЗН, фиксированная к частично отслоенной ЗГМ (L- или V-образная отслойка ЗГМ); - НВ ДЗН или сетчатки в случае диабетических изменений глазного дна парного глаза, приведших к слепоте или славовидению; - НВ ДЗН или сетчатки, при уровне гликированного гемоглобина более 8%.	Риск развития слепоты и славовидения до 26% в течение 2 лет (DRS, 1978)	1 раз в 3 мес. + периодические осмотры в условиях лазерного отделения	Немедленная ПРЛКС и/или ВЭ (при тракционном синдроме со стороны ЗГМ) до 50-60% снижает риск развития слепоты и славовидения (DRSR, 1978);
ДР II-c (осложненная)	Гемофтальм, массивные премакулярные кровоизлияния, рубеоз радужки, неоваскулярная глаукома, ТОС.		1 раз в 3 мес. в условиях стационара	
<b>Диабетическая макулопатия</b>				
Стадия	Офтальмоскопическая картина	Контрольные осмотры		Стандарты лечения
ДМ 0	Макулярный отек не выявлен	В соответствии со стадией ДР		Консервативная терапия
ДМ I (начальный ДМО)	утолщение сетчатки или твердые эксудаты выявляются на расстоянии свыше 1/3 PD от точки фиксации;	В соответствии со стадией ДР		
ДМ II (умеренно выраженный ДМО)	утолщение сетчатки или твердые эксудаты выявляются на расстоянии менее 1/3 PD от точки фиксации, но не распространяются на нее;	1 раз в 3 мес., периодические осмотры в лазерном отделении до 6 мес. (ETDRS, 1991)		ЛКС (фокальная, по типу «решетки» или их комбинация)
ДМ III (тяжелый ДМО)	утолщение сетчатки или твердые эксудаты распространяются на точку фиксации;	1 раз в 3 мес., периодические осмотры в лазерном отделении до 6 мес. (ETDRS, 1991)		Немедленная ЛКС (фокальная, по типу «решетки» или их комбинация)
ДМ IV (рефрактерный ДМО)	- диффузное резко выраженное утолщение сетчатки; - крупные скопления твердого эксудата в МО; - уплотнение ЗГМ в пределах МО; - пролиферация в пределах МО; - витреомакулярные тракции; - ишемическая макулопатия.	1 раз в 3 мес. наблюдение в условиях отделения хирургического и лазерного лечения витреоретинальной патологии, по возможности проведение оптической когерентной томографии и /или лазерной офтальмоскопии (ETDRS, 1991)		Немедленная решетчатая ЛКС инфракрасным лазером, при неэффективности – ВЭ

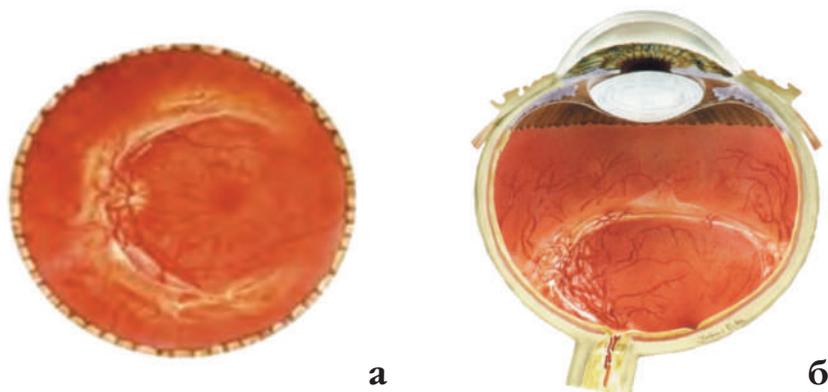


Рис. 7. Пroliferативная диабетическая витреоретинопатия, стадия А: а) аксиальный срез; б) сагиттальный срез

кация в полном объеме показывает всю тяжесть микрососудистых изменений, нарушений липидного обмена, процесс НВ сетчатки и геморрагических осложнений при ДР, однако, гораздо в меньшей степени отражает тяжесть ПДР с вовлечением в патологический процесс СТ – пролиферативную витреоретинопатию (задне- и переднегидроидная пролиферация / швартообразование, тракционное воздействие на сетчатку, ТОС и т.д.) [25]. В связи с этим, сформировалось мнение, что классификация ETDRS наилучшим образом подходит для лечения ДР на ранних стадиях заболевания, т.е. в основном для «лазерных» хирургов.

В 2015 году группой отечественных авторов (И.Б. Медведев с соавт.) была предложена классификация, основанная на собственных наблюдениях и результатах крупных многоцентровых исследований (ETSRS 1978, 1991; Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

(WESDR), 1989 и DRS, 1978), в которую была заложена основа для понимания закономерностей прогрессирования ДР и ДМО, факторов риска этих состояний и подходов к их лечению [26] (табл. 2).

Преимуществом предложенной классификации является наличие шкалы, отражающей прогностическую градацию рисков развития ПДР, сроков для контрольных осмотров, стандартов лечения. Вместе с тем следует отметить, что указанные показатели мало чем отличаются от предыдущих и отраженных в ETSRS (1978, 1991); WESDR (1989) и DRS (1978). К недостаткам данной классификации нужно отнести чрезмерное фокусирование на геморрагических осложнениях и ПРЛКС, в меньшей степени – на вовлеченности в патологический процесс СТ, в частности, ЗГМ, а также общих показаний к лазерному и хирургическому лечению.

Что же касается «хирургической» классификации ДР, то в 1987 г. P. Kroll

et al. приняли решение выделить ПДР в виде самостоятельной классификации поражения органа зрения при СД [27]. Исходя из того, что СТ и, в частности, ЗГМ играет важную роль в развитии ПДР, он изменил этот термин на «пролиферативную диабетическую витреоретинопатию» (ПДВР), а в качестве аналога использовал классификацию пролиферативной витреоретинопатии (ПВР) [28, 29]. Впервые классификацию ПВР предложило «Ретинальное общество США» в 1983 году, согласно которой выделяются 4 стадии в зависимости от состояния задних слоев СТ и сетчатки, в частности, видов ее отслойки [30].

Модифицированная классификация ПДВР выглядит следующим образом: [12, 31]:

ПДВР – А: помимо микрососудистых изменений (МА, микрогеморрагии, ИРМА и др.) имеется НВ сетчатки и/или ДЗН, пролиферативные изменения ЗГМ (фиброглияльная ткань/пролиферация). При этой стадии сетчатка полностью прилежит (рис. 7 а-б).

ПДВР – В: характеризуется сокращением ЗГМ, которая в местах плотного контакта с сетчаткой приводит к ее локальной тракционной отслойке (рис. 8 а). Если локальная ТОС происходит к носу от ДЗН, то эта стадия обозначается, как «ПДВР-Вп» (рис. 8 б). Если пролиферативные изменения и локальная ТОС в височной области (по ходу верхней и/или нижней сосудистой аркады), то эта стадия обозначается, как «ПДВР-Вт» (рис. 8 в). Особенностью данной стадии является не вовлеченность в процесс МО (без ее отслойки).

ПДВР – С: в этой стадии ТОС классифицируется по квадрантам и рас-

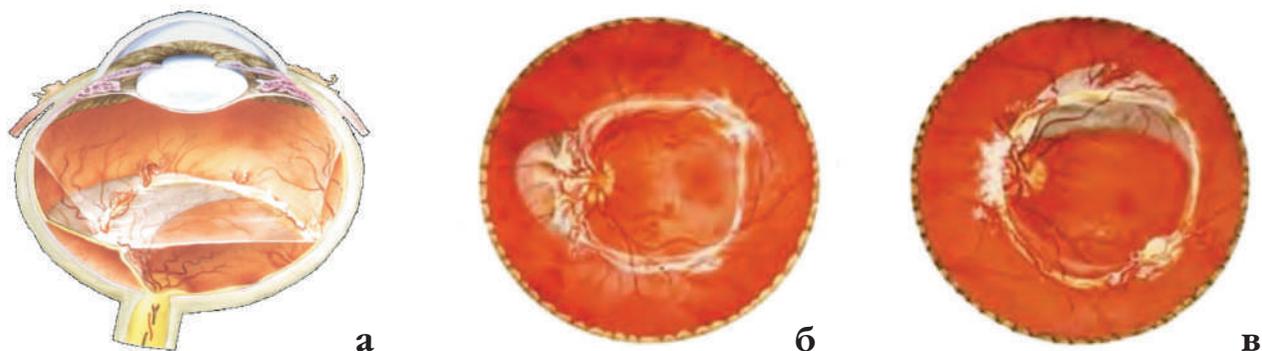
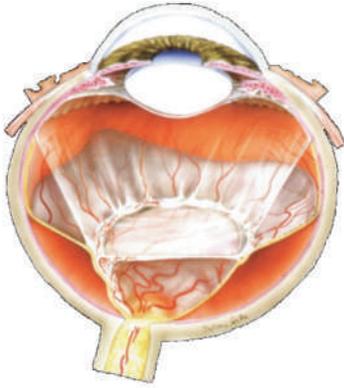


Рис. 8. Пroliferативная диабетическая витреоретинопатия, стадия В (сагиттальный срез) (а); Вп (б); Вт (в)

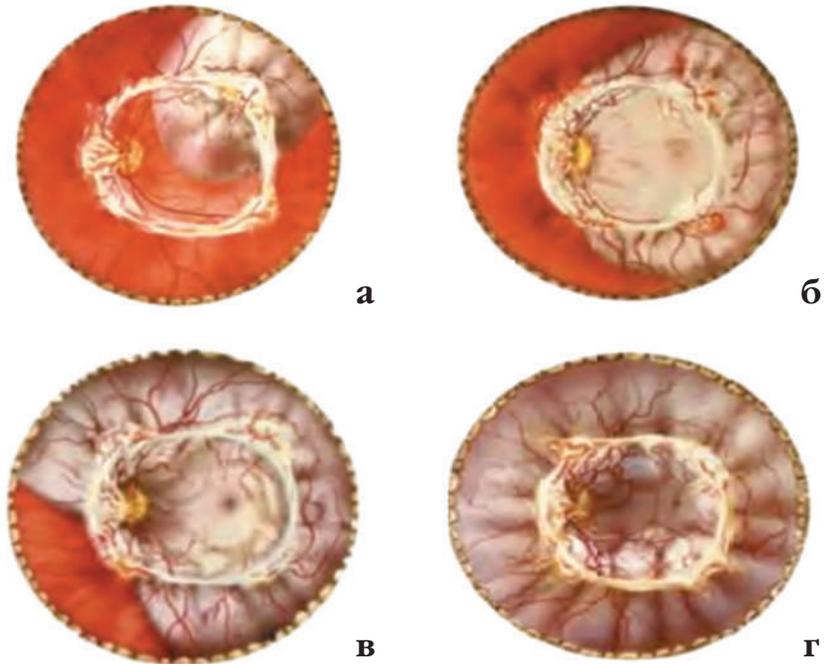


**Рис. 9.** Проллиферативная диабетическая витреоретинопатия, стадия С (сагиттальный срез)

пространяется на МО (рис. 9). В соответствии с числом квадрантов отслоенной сетчатки и МО выделяются подстадии от С1 до С4 (рис. 10 а-г).

Классификация Р. Kroll et al. [32] дает достаточно полную клиническую информацию, необходимую для витреоретинального хирурга, к тому же она относительно проста в применении. Однако и в этой классификации есть недочеты. В ней учитываются только основные, осложняющие процесс пролиферативные факторы, такие как НВ, вовлеченность в процесс СТ (в частности, ЗГМ), тогда как основное внимание направлено на ТОС и отслойку МО. Данная классификация также не характеризует процесс пролиферативного изменения ЗГМ вследствие присоединения признаков фиброза и глиоза. Вместе с тем, наличие фиброглиальной ткани не всегда сопряжено с ТОС и отслойкой МО, но требует витреоретинального вмешательства. Другими словами, классификация ПДВР по Р. Kroll et al. (1987) больше подходит для поздних (далеко зашедших) стадий ПДР.

В 1992 году Л.А. Кацнельсоном была предложена классификация ДР, в той или иной степени раскрывающая пролиферативную стадию ДР, а именно, изменение ЗГМ вследствие пролиферативного процесса [33]. Применение данной классификации больше подходит для хирургического лечения ПДР. Кроме того, в данной классификации была определена степень глиоза по F.A. L'Esperance, что делает ее особенно эффективной в использовании [34].



**Рис. 10.** Проллиферативная диабетическая витреоретинопатия: а) стадия С1. Тракционная отслойка сетчатки и отслойка макулярной области распространяются в пределах 3-часовых меридианов ( $\frac{1}{4}$  окружности глазного дна, 1 квадрант); б) стадия С2. Тракционная отслойка сетчатки и отслойка макулярной области распространяются в пределах 6-часовых меридианов ( $\frac{1}{2}$  окружности глазного дна, 2 квадранта); в) стадия С3. Тракционная отслойка сетчатки и отслойка макулярной области распространяются на 9 и более часовых меридианов ( $\frac{3}{4}$  окружности глазного дна, 3 квадранта); г) стадия С4. Тракционная отслойка сетчатки и отслойка макулярной области распространяются на все 4 квадранта.

Согласно классификации Л.А. Кацнельсона (1992) выделяют следующие стадии ДР:

1. Препролиферативная форма:
  - а) васкулярная; б) экссудативная фаза (с отеком макулы или без);
  - в) геморрагическая или экссудативно-геморрагическая фаза;
2. Проллиферативная форма:
  - А. с неоваскуляризацией;
  - В. с глиозом (фиброглиальная ткань, шварта и т.д.) I, II, III, IV степени – по F.A. L'Esperance:

I степень – участки глиоза располагаются на сетчатке или в средней части сосудистых аркад, не захватывающие ДЗН (рис. 11 а);

II степень – глиоз распространяется на ДЗН (рис. 11 б);

III степень – глиоз захватывает ДЗН и области сосудистых аркад (рис. 11 в);

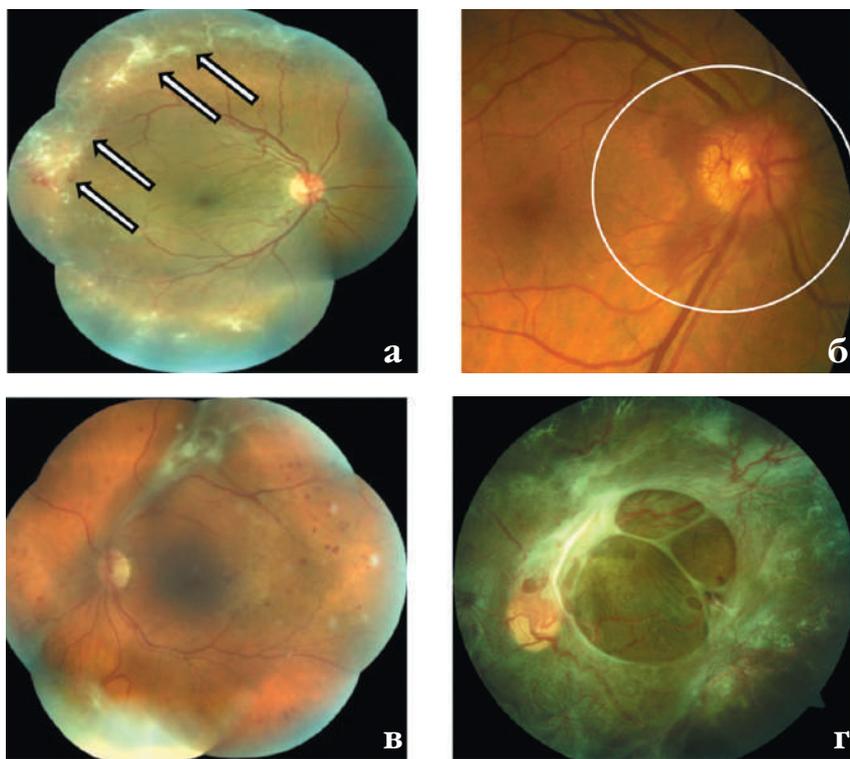
IV степень – циркулярные полосы глиоза, захватывающие ДЗН, сосудистые аркады, и височные межаркадные зоны сетчатки (рис. 11 г);

С. с тракционной отслойкой сетчатки.

Данная классификация получила широкое применение в России, ее использование в витреоретинальной хирургии по поводу ПДР осуществляется и в настоящее время. По мнению некоторых авторов, недостатком данной классификации является необходимость проведения флуоресцентной ангиографии (ФА) при препролиферативной форме ДР и в пролиферативной «А» стадии. Применение ФА требует обученного персонала, носит инвазивный характер и имеет ряд противопоказаний и осложнений [26, 35]. Наличие глиоза (Б) и ТОС (В) являются прямыми показаниями для проведения витреоретинального вмешательства [36]. Еще одним недостатком данной классификации является то, что стадия «С» не отражает тяжесть, характер и распространенность ТОС, а только указывает ее наличие.

Соответствие сравниваемых классификаций по отношению к стадии ДР представлены в таблице 3.

Таким образом, проведя сравнительный анализ преимуществ и не-



**Рис. 11.** Пролiferативная диабетическая ретинопатия: а) VI (глиоз 1-й степени, на периферии сетчатки и за пределами сосудистых аркад); б) VII (неоваскуляризация и глиоз 2-й степени, у диска зрительного нерва); в) VIII (глиоз 3-й степени, у ДЗН и в области верхней сосудистой аркады); г) ВIV (глиоз 4-й степени, циркулярные полосы его захватывают среднюю периферию глазного дна)

достатков наиболее часто используемых классификаций диабетической ретинопатии, мы пришли к следующему заключению. Классификация и клинические проявления не-препролиферативных стадий ДР в

наиболее полном объеме отражены в модифицированной классификации ETDRS (1991). Возможность ее применения в повседневной практике достаточна для проведения адекватного медикаментозного, лазер-

ного и хирургического (в виде интравитреальных инъекций) лечения. Для более объемного хирургического лечения пациентов с ДР, в частности, с ПДР, по нашему мнению, больше всего соответствуют классификации, предложенные Л.А. Кацнельсоном (1992) и P. Kroll et al. (1987).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Davis M.D., Norton E.W.D., Myers FL. The Airlie classification of diabetic retinopathy. Symposium on the Treatment of Diabetic Retinopathy, Airlie House, Warrenton, Virginia. 1968: 7-37.
2. Goldberg M.F., Jampol L.M. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. Ophthalmology. 1987; 94(7): 741-746.
3. Diabetic Retinopathy Study Research Group Et al. Report No. 7: a modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1981; 21: 210-226.
4. Porta M., Kohner E. Screening for diabetic retinopathy in Europe. Diabetic medicine. 1991; 8(3): 197-198.
5. Ермакова Н.А. Диабетическая ретинопатия. Клиника, диагностика, классификация, лечение. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2013; 1: 33-36.
6. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р., Ярмухаметова А.Л., Каланов М.Р. Современные подходы к хирургическому лечению пролиферативной диабетической ретинопатии. Медицинский Альманах. 2015; 1(36): 86-89.
7. L'Esperance F. Current diagnosis and management of chorioretinal diseases. L'Esperance. Mosby, 1977. 178 p.
8. Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Photocoagulation treatment of

Таблица 3

**Соответствие сравниваемых классификаций по отношению к стадии диабетической ретинопатии**

Форма ДР	Стадия ДР	Классификация
Непролиферативная	Начальная	ETDRS 14-35 (1991)
	Умеренная	ETDRS 43 (1991);
	Выраженная	ETDRS 47 (1991)
	Тяжелая	ETDRS 53 (1991)
Препролиферативная	Все стадии	ETDRS 47, 53 (1991); Л.А. Кацнельсон ДР-1 (1992)
Пролiferативная	Ранняя	ETDRS 61, 65, 71 (1991); Л.А. Кацнельсон, ПДР-А (1992)
	Развитая	Л.А. Кацнельсон, ПДР – VI-VIII (только с локальной тракционной ОС, без отслойки МО) (1992); P. Kroll et al., ПДВР-А, В (1987); ETDRS 75, 81, 85, 90 (1991)
	Далеко зашедшая или терминальная	Л.А. Кацнельсон, ПДР – ВIV, С (искл. VIII+C) (1992); P. Kroll et al., ПДВР-С (1987)

- proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. *Ophthalmology*. 1981; 88(7): 583-600.
9. Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Indications for photocoagulation treatment of diabetic retinopathy: Diabetic Retinopathy Study Report no. 14. *International Ophthalmology Clinics*. 1987; 27(4): 239-253.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report number 9. *Ophthalmology*. 1991; 98(5): 766-785.
11. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group et al. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision: results of a randomized trial—Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study report 3. *Ophthalmology*. 1988; 95(10): 1307-1320.
12. Казайкин В.Н. Диабетическая ретинопатия: Клиника, диагностика и лечение. Методические рекомендации по специальности «Офтальмология». М.; ООО «НПЦ Мединформ». 2016: 27-29.
13. Comaratta M. et al. The Evolution of Vitreoretinal Surgery Platforms. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*. 2017; 48(7) 532-538.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group et al. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification: ETDRS report number 10. *Ophthalmology*. 1991; 98(5): 786-806.
15. Stephenson J. et al. Microvascular and acute complications in IDDM patients: the EURODIAB IDDM Complications Study. *Diabetologia*. 1994; 37(3): 278-285.
16. Wilkinson C.P. et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110(9): 1677-1682.
17. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р. и др. Макулярный отек как проявление диабетической ретинопатии. *Сахарный диабет*. 2017; 20(4): 263-269.
18. Early treatment diabetic retinopathy study group et al. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report number 19. *Arch. Ophthalmol*. 1995; 113(9): 1144-1155.
19. Ciulla T.A., Amador A.G., Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Diabetes care*. 2003; 26(9): 2653-2664.
20. Шадричев Ф. Е. Диабетическая ретинопатия и макулярный отек. Алгоритмы диагностики и лечения клинически значимых форм. Фарматека. 2012;16: 34-41.
21. Романенко И.А., Черкасова В.В., Егоров Е.А. Диабетический макулярный отек. Классификация, клиника, лечение. РМЖ. *Клиническая офтальмология*. 2010; 1: 30-32.
22. Kang S.W., Park C.Y., Ham D.I. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American journal of ophthalmology*. 2004; 137(2): 313-322.
23. Browning D.J. et al. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004; 111. (4): 712-715.
24. Wu L. et al. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World journal of diabetes*. 2013; 4(6): 290.
25. Jeganathan V.S.E. et al. Screening for Diabetic Eye Disease among Samoan Adults: A Pilot Study. *Ophthalmology and therapy*. 2017: 1-8.
26. Медведев И.Б., Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Е. Диабетическая ретинопатия и ее осложнения. М.: «ГЭОТАР-Медиа»; 2015.
27. Kroll P., Meyer-Rüsenberg H.W., Busse H. Recommendation for staging of proliferative diabetic retinopathy. *Fortschritte der Ophthalmologie: Zeitschrift der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1987; 84(4): 360.
28. Sebag J. Diabetic vitreopathy. *Ophthalmology*. 1996; 103(2): 205-206.
29. Hesse L. et al. Prediction of visual acuity after early vitrectomy in diabetics. *German journal of ophthalmology*. 1996; 5(5): 257-261.
30. Hilton G. et al. The classification of retinal detachment with proliferative vitreoretinopathy. *Ophthalmology*. 1983; 90(2): 121-125.
31. Kroll P., Wiegand W., Schmidt J. Vitreopapillary traction in proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Brit. J. Ophthal*. 1999; 83(3): 261-264.
32. Kroll P., Rodrigues E.B., Hörle S., Meyer C.H. Classification of proliferative diabetic vitreoretinopathy. *Retina Today*. 2005; 2(1): 1-12.
33. Кацнельсон Л.А. Клинические формы диабетической ретинопатии. *Вестник офтальмологии*. 1989; 6: 43-47.
34. Francis A.L. et al. Long-term retention of vision following vitrectomy in diabetic patients. *Diabetes Care*. 1981; 4(6): 631-633.
35. Евграфов В.Ю., Батманов Ю.Б. О классификации изменений глазного дна при сахарном диабете. *Вестник офтальмологии*. 2004; 120(4): 11-14.
36. Байбородов Я.В., Балашевич Л.И. Оптимизация техники витрэктомии при поздних стадиях пролиферативной диабетической ретинопатии. *Сахарный диабет*. 2008; 3.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-86-90>

## Синдром токсического поражения переднего отрезка глаза (TASS)

Н.В. Пасикова, И.В. Кузнецов

Оренбургский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» МЗ РФ

### РЕФЕРАТ

В представленном обзоре приведены литературные данные о причинах, клинических проявлениях, дифференциальной диагностике и методах лечения синдрома токсического поражения переднего отрезка глаза (TASS) – одного из осложнений глазной хирургии. Несмотря на редкую встречаемость, в тяжелых случаях синдром приводит

к значительному и стойкому снижению зрения. Предложенные Американским обществом катарактальных и рефракционных хирургов рекомендации по профилактике синдрома позволяют избежать его возникновения.

**Ключевые слова:** отек роговицы, синдром токсического поражения переднего отрезка глаза, хирургические инструменты, внутрикамерное введение препаратов. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:86–90.

### ABSTRACT

#### Toxic anterior segment syndrome (TASS). Literature review

N.V. Pasikova, I.V. Kuznetsov

Orenburg branch of The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Orenburg

This review presents the literature data on the etiology, clinical symptoms, differential diagnosis and methods of treatment of toxic anterior segment syndrome (TASS) – one of the complications of eye surgery. Despite the rare occurrence, in severe cases, the syndrome leads to a significant and persistent decrease in vision. The recommendations

proposed by the American Society of Cataract and Refractive Surgeons for the prevention of the syndrome allow to avoid its occurrence.

**Key words:** corneal edema, toxic anterior segment syndrome, surgical instruments, intracameral drug injection. ■

Point of View. East – West. 2021;1:86–90.

Экстракция катаракты с имплантацией интраокулярной линзы (ИОЛ) в последнее время превратилась в рутинную и безопасную операцию. Редким ее осложнением является стерильное воспаление переднего отрезка глаза, впервые описанное в 1980 году и названное стерильным эндофтальмитом, что не совсем корректно, поскольку воспалительный процесс затрагивает только передний отрезок глаза [1]. В 1992 году М.С. Monson et al. назвали это состояние toxic anterior segment syndrome (TASS) – синдром токсического поражения переднего отрезка глаза [2]. В литературе описаны случаи TASS после катарактальной хирургии, кератопластики и витреального вмешательства [3-9]. Несмотря

на редкую встречаемость (в 0,22% случаев), синдром является большой проблемой, поскольку протекает в виде эпидемической вспышки в отдельном учреждении [10]. Наибольшее количество случаев TASS – 251 и 147 глаз – описано в исследованиях Т. Suzuki et al. и Т. Oshika et al. соответственно [11, 12]. S. Ari et al. описали развитие TASS на 19 глазах 13 пациентов детского возраста после удаления врожденной катаракты [13].

**Классификация.** По срокам возникновения выделяют острый TASS, который развивается в течение нескольких часов или дней после операции, и отсроченный – появляющийся в промежуток от нескольких дней до нескольких месяцев. По сте-

пени тяжести клинических проявлений различают легкую степень TASS, которая сопровождается быстрым купированием симптомов и полным восстановлением прозрачности роговицы в срок от нескольких дней до нескольких недель. Средняя степень характеризуется сохранением симптомов на протяжении нескольких недель или даже месяцев на фоне персистирующего небольшого отека роговицы и/или повышения ВГД. При тяжелой степени не удастся достичь регрессии роговичного отека, что в последующем требует проведения задней послойной пересадки роговицы [14].

**Клинические проявления.** TASS чаще всего развивается в первые часы после хирургического вме-

шательства, хотя не исключено и отсроченное начало (от нескольких дней до нескольких месяцев) [15]. Так, G. Miyake et al. [16] сообщили о 6 случаях позднего начала TASS в сроки от 42 до 137 дней после операции. Послеоперационное воспаление является стерильным (исследование содержимого передней камеры с окраской по Граму наличие микрофлоры не выявило, отсутствовал рост микрофлоры на питательных средах) и возникает из-за нередко неизвестного вещества неинфекционной природы, случайно попавшего в передний отрезок глаза и вызвавшего токсический клеточный некроз и/или апоптоз и внеклеточное поражение внутриглазных тканей [17, 18]. В первые часы после операции пациент жалуется на значительную боль в глазу и затуманивание зрения. Биомикроскопически обращает на себя внимание тотальный отек роговицы («от лимба до лимба») вследствие повреждения эндотелиальных клеток роговицы, а также десцеметит. При этом гистологически выявляется абсолютное отсутствие эндотелиальных клеток роговицы при интактной десцеметовой мембране. Роговичный эпителий неравномерно истончен, строма роговицы диффузно утолщена, но не имеет признаков воспалительной клеточной реакции [4].

Повреждение радужной оболочки приводит к образованию нитей фибрина в передней камере и на поверхности ИОЛ, паралитическому мидриазу или формированию зрачка неправильной формы. В некоторых случаях повреждение трабекулярной сети вызывает вторичную гипертензию [10, 14, 15, 19].

**Этиология.** Выявить причину TASS сложно, в большинстве случаев она остается неизвестной. S. Sengupta et al. [10] сообщили, что этиология TASS не была выявлена в 51,7% случаев. В современных литературных источниках указаны следующие факторы развития синдрома: некорректная очистка хирургических инструментов, внутрикамерное введение препаратов и соматическая патология [15, 20, 21].

Целевая группа TASS Американского общества катарактальных и рефракционных хирургов считает, что недостаточная очистка хи-

рургических инструментов – самая частая причина синдрома [20, 22, 23]. Играют роль некорректная промывка трубчатого инструментария, использование ферментных моющих средств и ультразвуковых ванн. Остатки ферментных моющих средств могут присутствовать в полых частях хирургических инструментов даже после интенсивной промывки или полоскания. Ферменты инактивируются при температуре выше 140°C, а большинство стерилизаторов (например, Statim™ / SciCan, Канада) достигают температуры не более 138°C. Стерилизация газом этиленоксидом может вызвать тяжелый TASS [13, 24].

Внутренние стенки резервуаров автоклава и ультразвуковых ванн могут быть обсеменены грамм-отрицательными бактериями, которые, хотя и уничтожаются в процессе термической стерилизации, но становятся источником токсичных липополисахаридов, загрязняющих хирургические инструменты во время автоклавирования. При высыхании инструментов эндотоксин в виде депозитов остаются на их поверхности и могут быть удалены только путем ополаскивания или протирания спиртом. J.L. Whitby J. et al. [25] впервые предположили, что термостойкие бактериальные эндотоксины из загрязненных резервуаров с водой в автоклаве могут откладываться на инструментах даже во время стерилизации паром.

Использование газовой стерилизации металлических многообразных микрохирургических инструментов может спровоцировать процесс окисления ионов меди и железа, которые, попадая в передний отрезок глаза, оказывают токсическое действие [26, 27]. Остатки ионов металлов могут находиться в просвете канюль для ирригации/аспирации и с током жидкости попадать в глаз. Кроме того, при нагревании в автоклаве остатки вискоэластиков, сохраняющиеся в канюлях или факонаконечнике, денатурируются. При отсутствии должного промывания полых инструментов, они попадают в передний отрезок глаза, вызывая TASS.

W.C. Hellinger et al. [28] описали вспышку TASS после удаления катаракты. Исследователей заинтересо-

вало качество воды и водяного пара, предназначенного для стерилизации при автоклавировании. Образцы воды и конденсата из автоклава были собраны и проанализированы методом спектроскопии, ионной хроматографии, pH-метрии. Были обнаружены остатки солей (сульфатов, силикатов) меди, цинка и никеля в конденсате. Причиной накопления токсичных компонентов стало использование водопроводной воды для парогенератора и ее редкая замена. После замены парогенератора, заправка производилась только дистиллированной водой, что позволило в дальнейшем избежать случаев TASS.

Внутрикамерное введение любого фармакологического средства – потенциальная причина токсического повреждения эндотелия роговицы при TASS. Некорректная концентрация действующего вещества, низкие или высокие значения pH или осмоляльности, консерванты и добавки могут вызвать TASS. D. Lockington et al. [29] обнаружили наличие свободных радикалов в девятнадцати широко используемых внутрикамерных лекарственных препаратах, включая фенилэфрин, цефуроксим, лидокаин и бевацизумаб. Эти свободные радикалы могут вызывать дозозависимое повреждение эндотелия роговицы.

S. Sengupta et al. [10] описали случаи использования сбалансированного солевого раствора (BSS) с низким pH=6,0, что привело к вспышке TASS. В.Р. Bielogy et al. [30] сообщили, что непреднамеренное внутрикамерное введение 1%-го раствора лидокаина и 2,5%-го раствора фенилэфрина с добавлением 10%-го раствора бензалкония хлорида привело к тяжелому TASS с необратимым повреждением роговицы. Y. Koban et al. [31] обнаружили, что случайное внутрикамерное введение высокой дозы (20 мг/0,5 мл) гентамицина, приготовленного для субконъюнктивальной инъекции, вызвало тяжелый TASS и буллезную кератопатию. Подобное возможно в тех случаях, когда небольшое количество гентамицина при субконъюнктивальном введении через отверстия в конъюнктиве от инъекционной иглы может попасть в переднюю камеру через роговичные разрезы [32].

Контаминированный BSS может быть еще одним фактором риска TASS. Так, J. Andonegui et al. [33] сообщили о случаях TASS после использования сбалансированного солевого раствора, приготовленного в больничной аптеке.

K. Buzard et al. [34] и A. Matsou et al. [35] представили развитие TASS после использования трипанового синего для окрашивания передней капсулы хрусталика. T. Tandogan et al. [36] исследовали токсическое действие индоцианина зеленого, вводя раствор в переднюю камеру глаза кролика. Высокая концентрация и длительное время воздействия вызвали сильное воспаление, имитирующее TASS.

Некоторые исследователи в качестве вероятных причин TASS указывают на химикаты, используемые при полировке, очистке и стерилизации ИОЛ, а также вещества и растворы, используемые для упаковки и хранения линз [1, 37]. Японские исследователи сообщили о массовом возникновении TASS предположительно вследствие загрязнения поверхности ИОЛ соединениями цветных металлов (алюминий), используемых при производстве линз [12].

Соматическая патология также может способствовать развитию TASS. Например, S. Yazgan et al. [38] обнаружили, что сахарный диабет 2-го типа, гипертоническая болезнь, гиперлипидемия, хроническая ишемическая болезнь сердца, хроническая почечная недостаточность значительно чаще встречались у пациентов с TASS.

Дифференциальная диагностика. TASS сложно отличить от инфекционных бактериальных послеоперационных осложнений (гнояного иридоциклита или эндофтальмита), хотя есть несколько патогномичных симптомов. TASS обычно развивается в течение 24 часов после хирургии по сравнению с 4-7 днями при бактериальном эндофтальмите. В большинстве случаев TASS возникает как эпидемическая вспышка в офтальмохирургическом отделении, в то время как бактериальные осложнения носят характер спорадических. TASS почти всегда ограничивается передним сегментом глаза в отличие от эндофтальмита, который обычно поражает стекловид-

ное тело. Боль отмечается у 75% пациентов с эндофтальмитом, имеются и другие признаки инфекционного воспаления, такие как отек век, гиперемия и конъюнктивальный хемоз, что редко встречается при TASS. Наличие фибринового выпота в передней камере при бактериальном иридоциклите и при TASS может вызвать трудности в диагностике последнего. Однако положительная динамика при лечении циклоплегиками и антибиотиками, обнаружение возбудителя воспалительного процесса в культуральных посевах внутриглазной жидкости позволяет дифференцировать оба состояния [17, 18].

Лечение. Основным методом лечения TASS является частые закапывания топических стероидов. Пациенту назначается 1%-й раствор преднизолона ацетата каждые 1-2 часа под контролем уровня внутриглазного давления. При недостаточном эффекте местного стероида, используют субконъюнктивальные инъекции 0,1%-го раствора дексаметазона [13, 35, 39]. В случаях тяжелого течения TASS с плотной фибриновой пленкой или гипопионом, присоединяют преднизолон в таблетках в дозе до 40 мг в день [16]. При болевом синдроме рекомендуется добавлять нестероидные противовоспалительные препараты в каплях или таблетках. У пациентов с тяжелой формой TASS, сопровождающейся обильным фибриновым выпотом в переднюю камеру, резистентным к стероидам, применяют внутрикамерное введение рекомбинантного активатора плазминогена в дозе 25 мкг [40]. В случаях, когда воспаление не купируется несмотря на лечение, рекомендуется посев внутриглазной жидкости для исключения инфекционного эндофтальмита. Хирургические вмешательства – промывание передней камеры или удаление ИОЛ – проводятся на усмотрение хирурга, особенно если воспаление сохраняется, несмотря на адекватное лечение [12].

На начальном этапе TASS ВГД может быть низким вследствие токсического влияния на цилиарное тело. Однако восстановление продуцирования водянистой влаги цилиарными отростками может вызвать резкое повышение ВГД через несколько

дней после развития синдрома. Изменение ВГД происходит также из-за того, что токсичный агент повреждает трабекулярную сеть, вызывая острый трабекулит а последующее хроническое повреждение трабекулярной сети приводит к стойкой вторичной гипертензии. В таких случаях проводят гипотензивные хирургические вмешательства [4, 24].

Легкие случаи TASS обычно проходят без каких-либо стойких повреждений роговицы. При тяжелой форме происходит необратимое повреждение эндотелиальных клеток, что может потребовать проведения кератопластики [41]. По мнению M. Kaur et al. [42], временной интервал между TASS и кератопластикой имеет решающее значение для успешного лечения роговичных последствий. Пересадка роговицы, выполненная менее чем через 3 месяца (в 3 случаях), привела к болезни трансплантата, а в 12 случаях с временными интервалами больше 3 месяцев, имела успешный результат у всех пациентов.

**Профилактика.** Целевая группа TASS Американского общества катарактальных и рефракционных хирургов разработала следующие рекомендации по профилактике TASS [43]:

- обязательно известить весь персонал операционного блока о любом случае TASS;
- периодически проводить инструктаж всего персонала операционного блока по правилам очистки и стерилизации офтальмологических хирургических инструментов;
- строго соблюдать рекомендуемую технику очистки и стерилизации инструментов;
- иметь достаточный запас инструментов для выполнения больших количеств операций и обеспечения необходимого времени для очистки и стерилизации;
- промывать инструменты стерильной водой сразу же после использования;
- остатки вискоэластиков не должны высыхать на инструментах;
- транспортировать использованные инструменты из операционной в моечную комнату в закрытом контейнере;
- по возможности использовать одноразовые хирургические инструменты;

- не использовать повторно устройства, маркированные только для одноразового использования;
- очищать и стерилизовать внутриглазные инструменты отдельно от невнутриглазных хирургических инструментов;
- избегать использования ферментных моющих средств для чистки внутриглазных инструментов;
- когда необходимо использовать ферментные моющие средства, инструменты следует тщательно промыть большим количеством воды, чтобы удалить остатки моющего средства;
- ультразвуковые чистящие ванны следует опорожнять, очищать, дезинфицировать, ополаскивать и сушить не реже одного раза в день и предпочтительно после каждого использования;
- промывка инструментов должна проводиться проточной водой, а не путем погружения в ванны;
- после тщательной промывки полых инструментов их следует продувать при помощи струи сжатого воздуха;
- ежедневно проверять инструменты на предмет чистоты и целостности;
- для стерилизации не рекомендуется использовать глутаральдегид из-за токсичности его остатков;
- не должны использоваться низкотемпературные методы стерилизации, если они не одобрены производителем инструмента;
- стерилизация в автоклаве предпочтительнее стерилизаторов типа Statim™, потому что могут быть достигнуты более высокие температуры (до 190 °C);
- проверка работоспособности автоклава должна выполняться не реже, чем раз в неделю, предпочтительно ежедневно;
- каждый случай TASS должен расследоваться для выяснения причин его возникновения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на редкую встречаемость TASS, каждому офтальмохирургу следует помнить его клинические признаки. Синдром появляется внезапно и непредсказуемо, нередко принимает форму вспыш-

ки в отдельном учреждении, причину его не всегда удается определить и в большинстве случаев приводит к необратимым морфологическим изменениям со стороны переднего отрезка глаза. Своевременная профилактика TASS в виде применения одноразового хирургического инструментария, тщательного соблюдения рекомендаций по обработке многоразовых инструментов, регулярного контроля работы автоклавов и дезинфицирующих камер, использования внутриглазных лекарственных растворов надлежащего качества позволит избежать возникновения этого грозного осложнения глазной хирургии.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Meltzer DW. Sterile hypopyon following intraocular lens surgery. *Arch. Ophthalmol.* 1980; 98: 100-104.
2. Monson M.C., Mamalis N., Olson R.J. Toxic anterior segment inflammation following cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 1992; 18: 184-189.
3. Unal M., Yücel I., Akar Y. Outbreak of toxic anterior segment syndrome associated with glutaraldehyde after cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32: 1696-1701.
4. Werner L., Sher J.H., Taylor J.R. et al. Toxic anterior segment syndrome and possible association with ointment in the anterior chamber following cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32: 227-235.
5. Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome [editorial]. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32: 181-182.
6. Eleftheriadis H., Cheong M., Sandeman S. et al. Corneal toxicity secondary to inadvertent use of benzalkonium chloride preserved viscoelastic material in cataract surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2002; 86: 299-305.
7. Sevimli N., Karadag R., Cakici O. et al. Toxic anterior segment syndrome following deep anterior lamellar keratoplasty. *Arq. Bras. Oftalmol.* 2016; 79(5): 330-332.
8. Moisseiev E., Barak A. Toxic anterior segment syndrome outbreak after vitrectomy and silicone oil injection. *Eur. J. Ophthalmol.* 2012; 22(5): 803-807.
9. Maier P., Birnbaum E., Bohringer D., Reinhard T. Toxic anterior segment syndrome following penetrating keratoplasty. *Arch. Ophthalmol.* 2008; 126(12): 1677-1681.
10. Sengupta S., Chang D.E., Gandhi R. et al. Incidence and longterm outcomes of toxic anterior segment syndrome at Aravind eye hospital. *J. Cataract Refract. Surg.* 2011; 37(9): 1673-1678.
11. Suzuki T., Ohashi Y., Oshika T. et al. Japanese ophthalmological society HILREIC. Outbreak of late-onset toxic anterior segment syndrome after implantation of one-piece intraocular lenses. *Am. J. Ophthalmol.* 2015; 159(5): 934-939.
12. Oshika T., Eguchi S., Goto H., Ohashi Y. Outbreak of subacute-onset toxic anterior segment syndrome associated with single-piece acrylic intraocular lenses. *Ophthalmology.* 2017; 124: 519-523.
13. Ari S., Caca I., Sahin A., Cingu A.K. Toxic anterior segment syndrome subsequent to pediatric cataract surgery. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2012; 31(1): 53-57.
14. Mamalis N., Edelhauser H.F., Dawson D.G., Chew J. Toxic anterior segment syndrome. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32: 324-333.
15. Bodnar Z., Clouser S., Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: update on the most common causes. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012; 38(11): 1902-1910.
16. Miyake G., Ota I., Miyake K. et al. Late-onset toxic anterior segment syndrome. *J. Cataract Refract. Surg.* 2015; 41(3): 666-669.
17. West E.S., Behrens A., McDonnell P.J. et al. The incidence of endophthalmitis after cataract surgery among the U.S. Medicare population increased between 1994 and 2001. *Ophthalmology.* 2005; 112: 1388-1394.
18. Wallin T., Parker J., Jin Y. et al. Cohort study of 27 cases of endophthalmitis at a single institution. *J. Cataract Refract. Surg.* 2005; 31: 735-741.
19. Ugurbas S.C., Akova Y.A. Toxic anterior segment syndrome presenting as isolated cystoid macular edema after removal of entrapped ophthalmic ointment. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2010; 29(3): 221-223.
20. Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome. *J. Cataract Refract. Surg.* 2006; 32(2): 181-182.
21. Cutler Peck C.M., Brubaker J., Clouser S. et al. Toxic anterior segment syndrome: common causes. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010; 36(7): 1073-1080.
22. Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome update. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010; 36(7): 1067-1068.
23. Mamalis N. Toxic anterior segment syndrome: role of enzymatic detergents used in the cleaning of intraocular surgical instruments. *J. Cataract Refract. Surg.* 2016; 42(9): 1249-1250.
24. Choi J.S., Shyn K.H. Development of toxic anterior segment syndrome immediately after uneventful phaco surgery. *Korean J. Ophthalmol.* 2008; 22(4): 220-227.
25. Whitby J.L., Hitchins V.M. Endotoxin levels in steam and reservoirs of table-top steam sterilizers. *J. Cataract Refract. Surg.* 2002; 18: 51-57.
26. Duffy R.E., Brown S.E., Caldwell K.L. et al. An epidemic of corneal destruction caused by plasma gas sterilization; the Toxic Endothelial Cell Destruction Syndrome Investigative Team. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118: 1167-1176.
27. Smith C.A., Khoury J.M., Shields S.M. et al. Unexpected corneal endothelial cell decompensation after intraocular surgery with instruments sterilized by plasma gas. *Ophthalmology.* 2000; 107: 1561-1566.
28. Hellinger W.C., Hasan S.A., Bacalis L.P. et al. Outbreak of toxic anterior segment syndrome following cataract surgery associated with impurities of autoclave steam

moisture. *Infect. Control. Hosp. Epidemiol.* 2006; 27(3): 294-298.

29. Lockington D., Macdonald E.C., Young D. et al. Presence of free radicals in intracameral agents commonly used during cataract surgery. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94(12): 1674-1677.

30. Bielory B.P., Shariff A., Hussain R.M. et al. Toxic anterior segment syndrome: inadvertent administration of intracameral Lidocaine 1% and Phenylephrine 2.5% preserved with 10% Benzalkonium chloride during cataract surgery. *Cornea.* 2017; 36: 621-624.

31. Koban Y., Genc S., Bilgin G. et al. Toxic anterior segment syndrome following phacoemulsification secondary to overdose of Intracameral gentamicin. *Case Rep. Med.* 2014; 2014: 1435-1464.

32. Litwin A.S., Pimenides D. Toxic anterior segment syndrome after cataract surgery secondary to subconjunctival gentamicin. *J. Cataract Refract. Surg.* 2012; 38(12): 2196-2197.

33. Andonegui J., Jimenez-Lasanta L., Aliseda D., Lameiro F. Outbreak of toxic anterior segment syndrome after vitreous

surgery. *Arch. Soc. Esp. Ophthalmol.* 2009; 84(8): 403-405.

34. Buzard K., Zhang J.R., Thumann G., Striepecke R., Sunalp M. Two cases of toxic anterior segment syndrome from generic trypan blue. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010; 36(12): 2195-2199.

35. Matsou A., Tzamalís A., Chalvatzis N. et al. Generic trypan blue as possible cause of a cluster of toxic anterior segment syndrome cases after uneventful cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2017; 43(6): 848-852.

36. Tandogan T., Khoramnia R., Auffarth G. et al. Impact of Indocyanine green concentration, exposure time, and degree of dissolution in creating toxic anterior segment syndrome: evaluation in a rabbit model. *J. Ophthalmol.* 2016; 2016: 3827-3850.

37. Jehan F.S., Mamalis N., Spencer T.S. et al. Postoperative sterile endophthalmitis (TASS) associated with the Memory Lens. *J. Cataract Refract. Surg.* 2000; 26: 1773-1777

38. Yazgan S., Celik U., Ayar O. et al. The role of patient's systemic characteristics and plateletcrit in developing toxic anterior segment syndrome after uneventful

phacosurgery: a case-control study. *Int. Ophthalmol.* 2018; 38(1): 43-52.

39. Althomali T.A. Viscoelastic substance in prefilled syringe as an etiology of toxic anterior segment syndrome. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2016; 35(3): 237-241.

40. Dotan A. et al. Intracameral recombinant tissue plasminogen activator (r-tPA) for refractory toxic anterior segment syndrome. *Br. J. Ophthalmol.* 2014; 98(2): 252-255.

41. Arslan O.S., Unal M., Arici C. et al. Descemet-stripping automated endothelial keratoplasty in eyes with toxic anterior segment syndrome after cataract surgery. *J. Cataract Refract. Surg.* 2010; 36(6): 965-969.

42. Kaur M., Titiyal J.S., Falera R. et al. Outcomes of Descemet stripping automated endothelial Keratoplasty in toxic anterior segment syndrome after phacoemulsification. *Cornea.* 2017; 36(1): 17-20.

43. Registered N., Hellinger W.C., Bacalis L.P. et al. Recommended practices for cleaning and sterilizing intraocular surgical instruments. *J. Cataract Refract. Surg.* 2007; 33(6): 1095-1100.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-91-96>

## Офтальмологические аспекты рассеянного склероза

Г.Х. Зайнутдинова, А.Э. Бабушкин

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

Представлен литературный обзор по проблеме рассеянного склероза и его офтальмологических проявлений: этиопатогенеза, возможных причин развития, особенностей клиники, в т.ч. со стороны глаз, современных возможностей диагностики и подходов к лечению. Осо-

бое внимание уделено такой характерной для РС офтальмопатологии, как оптический (ретробульбарный) неврит. Авторы приводят собственное наблюдение из клинической практики.

**Ключевые слова:** *рассеянный склероз, диагностика, лечение, глазные проявления, оптический (ретробульбарный) неврит.* ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:91–96.

### ABSTRACT

#### Ophthalmological aspects of multiple sclerosis

G.H. Zaynutdinova, A.E. Babushkin

Ufa Eye Research Institute, Ufa

The article presents a literature review on the issue of multiple sclerosis (MS) and its ophthalmological manifestations: etiopathogenesis, possible causes of development, peculiarities of the clinical picture, including the eyes, modern diagnostic capabilities and treatment approaches. Special

attention is paid to such a typical for MS ophthalmopathy as optical (retrobulbar) neuritis. The authors present their own practical cases.

**Key words:** *multiple sclerosis, diagnosis, treatment, ocular manifestations, optical (retrobulbar) neuritis.* ■

Point of View. East – West. 2021;1:91–96.

**Р**ассеянный склероз (синонимы: диссеминированный, множественный, пятнистый островковый склероз или бляшечный склероз и др.) является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем. Данное заболевание связано с высокой инвалидизацией больных – это вторая по распространенности причина, которая приводит к неврологической инвалидности в юном или молодом возрасте. В последние годы отмечается увеличение заболеваемости, а также повышение ранней его диагностики методами магнитно-резонансной томографии, электрофизиологических исследований и т.п. В литературе много сообщений о клинических случаях рассеянного склероза (РС) у детей, протекающих в основном с поражением ствола головного мозга и зрительного нерва. При этом частота изолированного оптическо-

го неврита без клинических проявлений РС достигает у них 30% [1-4].

Рассеянный склероз относится к аутоиммунным, демиелинирующим, хроническим прогрессирующим заболеваниям с множественными очагами поражения преимущественно в центральной нервной системе (поражаются различные ее отделы и чаще всего белое вещество вокруг желудочков мозга, в мозжечке, стволе мозга и шейном отделе спинного мозга). Данное заболевание имеет мультифакториальную этиологию, включая наследственный и внешние факторы (вирусы Эпштейн-Барра, Herpes simplex, кори, краснухи и др.), выполняющих триггерную роль. Оно поражает людей разного пола и возраста, живущих, в основном, в странах с холодным климатом, где его распространенность составляет более 50 случаев на 100 тыс. населения. Но при

этом все же чаще всего РС встречается у женщин в возрасте до 45 лет, причем у детей он нередко проходит под диагнозом оптического неврита и отмечается, как правило, в подростковом возрасте: 15-17 лет [5-8].

При РС в нервных волокнах головного и спинного мозга, а также зрительном нерве (ЗН), происходит целый каскад иммунопатологических реакций, которые обеспечивают провоспалительные цитокины:  $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкины 1, 2, 12 и 15. Это приводит к разрушению миелина (миелиновая оболочка защищает нервные волокна от негативных воздействий) в острой стадии процесса и формированию очагов склероза («бляшек») при хроническом течении. Повышенная продукция указанных цитокинов при РС сочетается со снижением синтеза противовос-

палительных цитокинов и активности клеточных иммунных реакций, накоплению продуктов ПОЛ, ведущих к повреждению нормальной ткани мозга, увеличению очага воспаления, повышению проницаемости сосудов, повреждению нервных волокон и разрушению миелина. В итоге нарушается проведение нервных импульсов от мозговых центров к органам, что приводит к нарушению их работы, в частности, страдают и зрительные функции [8, 9].

Надо отметить, что зрительный нерв вовлекается в патологический процесс при РС одним из первых, в результате чего появляются проблемы со зрением. Другими словами, именно нарушения со стороны органа зрения являются одним из наиболее частых ранних симптомов, наряду с необъяснимой слабостью (из-за повреждения нервов позвоночника вследствие чего становится тяжело ходить вплоть до изменения походки, долго стоять), рассеянностью, ухудшением памяти, покалываниями, мурашками и онемениями, регулярными спазмами (судорогами) в конечностях, нарушениями равновесия при ходьбе, эмоциональной нестабильностью в виде повышенной тревожности, раздражительности и частой смены настроения, ухудшением слуха, дрожанием рук, появлением проблем с глотанием и дыханием, невнятной речью, головными болями [10, 11].

В ряде исследований установлено, что оптическая нейропатия (ОН) может быть первым клиническим симптомом РС у 20% пациентов с острым ОН, а вероятность развития установленного клинически РС в 50% случаев может достигать 15 лет после появления первых офтальмологических симптомов [12].

У подавляющего большинства пациентов (70%) обнаруживаются ретрохиазмальные поражения в области наружного коленчатого тела, зрительной радиации и зрительных корковых центров. При этом симптомы у различных людей и на разных стадиях рассеянного склероза могут отличаться, что зависит от конкретных пораженных зон мозга и центральной нервной системы (ЦНС). В частности, наиболее частым симптомом поражения ствола мозга являются глазодвигательные

нарушения, которые, как правило, сопровождаются жалобами на двоение. Поражение в области заднего продольного пучка может обусловить развитие синдрома офтальмоплегии, а типичным поражением верхних отделов ствола мозга является нистагм.

При рассеянном склерозе наблюдается комплекс зрительных симптомов, включающих ухудшение остроты зрения (от незначительного до светоощущения, быстрое его снижение – в течение нескольких часов или в течение 1-2 дней или недели), боль при движениях глаз (особенно при взгляде вверх), связанная с раздражением оболочек зрительного нерва и нередко сочетающаяся с головной болью (преимущественно в лобно-теменной или затылочной областях), появление пятна перед глазом – центральной или парацентральной скотомы, концентрическое сужение поля зрения, нарушения зрачковых реакций, пространственного, «объемного» зрения (разница между глубиной восприятия и стереоскопическим зрением), повышение светочувствительности (повышенная чувствительность к яркому свету), изменение цветового зрения (с преобладанием серого цвета, сужение полей зрения на зеленый и/или красный цвета), потерю яркости и нарушение контрастности (выявляется более чем у половины больных) [13-16].

Следует отметить особенность преходящего снижения остроты зрения, цветоощущения и ухудшения полей зрения (т.е. в целом ухудшение состояния пациента) под влиянием некоторых внешних факторов, в частности, тепла (например, во время приема горячей ванны или горячей пищи – феномен Утхоффа). Также типичными проявлениями РС являются не координированные движения глазных яблок, нередко косоглазие, ограничение подвижности глазных яблок кнутри или кнаружи.

Наиболее частым и характерным проявлением РС со стороны органа зрения является нисходящий оптический неврит (ОН) зрительного нерва (как правило, с ретробульбарным характером поражения). Ретробульбарный неврит делится на три типа:

- аксиальный – распространяется на аксоны нервов. В центральной зрительной области образуются уплотнения. Качество зрения ухудшается;

- периферический – воспаление переходит с оболочек нервов на глубинные слои нервного ствола, где образуется жидкость. Зрительное поле сужается, а остальные показатели функциональности глаза могут быть в норме;

- трансверсальный – самая тяжелая форма неврита, при которой зрительный нерв поврежден полностью. Орган зрения теряет способность выполнять свои функции, в результате чего может наступить окончательная потеря зрения.

При ретробульбарном неврите дефекты диска обнаруживаются через месяц после начала заболевания. В это время может выявляться и атрофия зрительного нерва различной степени. Надо сказать, что картина глазного дна при ОН может быть различной и зависит от локализации (в зрительном нерве), давности процесса, интенсивности воспаления и других факторов: от отсутствия каких-либо изменений (главным образом, при впервые возникшем ретробульбарном неврите в первые недели заболевания) до папиллита (при котором диск зрительного нерва гиперемирован, отечен, границы его ступены) или признаков нисходящей атрофии диска зрительного нерва еще в активной фазе заболевания (с побледнением височной половины диска, сужением артерий и дистрофическими изменениями в макуле) [17-19]. В дальнейшем в результате возникшей ишемии, компрессии и воздействия токсических продуктов происходит разрушение аксонов, что обуславливает возникновение частичной атрофии зрительного нерва (ЧАЗН) [20].

Необходимо отметить ряд особенностей течения ОН при РС, которые помогают установить правильный диагноз. Они заключаются в развитии рецидивов ретробульбарных невритов, билатеральном характере поражения, полном или частичном восстановлении зрения, наличии в подавляющем большинстве случаев изменений зрительно-вызванных потенциалов (ЗВП)

на фоне невыраженных или маловыраженных клинических изменений глазного дна. Отличительной особенностью РС является также синдром клинического несоответствия между симптомами поражения. Например, когда при РН имеется неизменная картина диска зрительного нерва при значительном снижении визуальных функций или, наоборот, фиксируется нормальная острота зрения при выраженных изменениях на глазном дне и поля зрения, наличии типичной скотомы. Для неврита при РС характерно изменение остроты зрения в разное время суток, при этом, как правило, пациенты утром видят лучше, чем вечером. Отмечаются неустойчивое выпадение участков зрительного поля, временные нарушения цветоощущения. Не нужно забывать и об изменениях ЗВП и полей зрения «интактного» глаза при клинически диагностируемом одностороннем неврите. И наконец, ОН при РС чаще выявляется у лиц женского пола, кроме того необходимо учитывать, что имеется сезонность заболевания — обычно осенне-весеннее и зимнее время [17]. Важным является факт сочетания ряда патологических признаков у больных ОН с наличием синдрома Сьегрена, снижением чувствительности роговицы, глазодвигательными расстройствами и пр.

Редко (примерно в 1% случаев) при РС наблюдаются острые и подострые увеиты, протекающие нередко с экссудацией и чаще всего в виде ремиттирующих пануевитов или планитов.

Мы имели возможность наблюдать в своей практике пациентку с ретробульбарным невритом, сочетающегося с увеитом в дебюте РС. Ниже представлен данный клинический случай [21].

Пациентка В., 19 лет, обратилась в Уфимский НИИ глазных болезней с жалобами на резкое снижение зрения, болезненность правого глаза, появление черного пятна в центре поля зрения этого же глаза, головную боль на фоне общей слабости, периодические покалывания, онемение и небольшое дрожание верхних конечностей в последние несколько месяцев. Из анамнеза известно, что в начале (око-

ло 5 дней назад) появились сильные головные боли, через 3 дня внезапно снизилось зрение. После беседы с больной было установлено, что характер снижения зрения правого глаза представлен в виде центрального пятна перед ним, а боли в пораженном глазу имеют место главным образом при движении глазного яблока.

При обследовании было выявлено, что острота зрения правого глаза составляет 0,02 (не корригирует), OS=1,0. При периметрии определялась центральная абсолютная скотома до 250 на правом глазу. Правый глаз практически спокойный, но при биомикроскопии выявлялась запотелость эндотелия и единичные пылевидные преципитаты, преимущественно в нижней части роговицы. Офтальмоскопия глазного дна обнаружила изменения диска зрительного нерва справа: ступеватные границы с височной стороны при неизменном цвете диска, единичные парапапиллярные геморрагии. Обследование левого глаза не выявило каких-либо патологических изменений.

При исследовании ЗВП справа выявлены резкое уменьшение амплитуды и удлинение пика латентности до 129 (при норме 100 м/сек), что указывает на значительное замедление проведения возбуждения по зрительному тракту. Данные магнитно-резонансной томографии головного мозга с контрастным усилением (магневист 10 ml) в белом веществе (лобных, теменных, височных) долей с обеих сторон паравентрикулярно и субкортикально показали множественные очаги демиелинизации размерами от 2x2 мм до 13x11x9 мм, что подтверждало предварительно установленный клинический диагноз: ретробульбарный неврит, иридоциклит правого глаза на фоне рассеянного склероза. Комплексное стационарное лечение с применением стероидов, противовоспалительных, сосудорасширяющих и антигистаминных средств привело к повышению остроты зрения правого глаза до 0,2.

Следует помнить, что наличие одностороннего ОН неясной этиологии требует длительного активного наблюдения за больными, поскольку есть сведения, что через 15 лет

мониторинга за такими пациентами удалось достоверно диагностировать РС в 60% случаев.

Большую помощь в ранней диагностике РС и определении прогноза при наличии ОН оказывает магнитно-резонансная томография (МРТ). Так, у больных с моносимптомным ОН в 40-70% случаев МРТ выявила очаги демиелинизации в других отделах мозга. Наличие перивентрикулярных нарушений при проведении МРТ выявляется в 98% случаев, однако эти изменения не всегда проявляются клинически. Интенсивность МРТ-сигнала в острой фазе позволяет прогнозировать функциональный исход заболевания. При обширных и персистирующих МРТ-дефектах прогноз в отношении зрения хуже [5, 7, 8, 22].

При исследовании орбитального отрезка зрительного нерва (ЗН) усиление сигнала отмечено у 78-89% пациентов с папиллитом или ОН, имеющих аномальные результаты ЗВП. Важно, что задержка проведения, выявляемая при их помощи, может возникать раньше клинических проявлений. Также необходимо иметь в виду, что почти у половины больных обнаружено усиление сигнала от клинически интактного глаза и расширение субаракноидального пространства, обусловленного отеком дистального отдела ЗН. Чаще всего (примерно у 70% больных с ОН) обнаруживаются ретрохиазмальные поражения в области наружного коленчатого тела, зрительной радиации и зрительных корковых центров.

В настоящее время в ранней диагностике РС важная роль отводится исследованию зрительного нерва и сетчатки методом оптической когерентной томографии (ОКТ). Это объективный неинвазивный и безболезненный метод, который в реальном времени *in vivo* путем бесконтактного сканирования позволяет получить поперечные и объемные изображения сетчатки и зрительного нерва, качественно и количественно оценить их состояние на клеточном уровне [24]. Выявление с помощью ОКТ-диагностики изменений, в частности, истончения слоя нервных волокон сетчатки и слоя ганглиозных клеток позволяет использовать методику в качестве

маркера при динамическом наблюдении за пациентами с рассеянным склерозом [25, 26]. Множественные исследования и клинические наблюдения подтверждают важность проведения ОКТ-исследования не только для ранней диагностики, но и при оценке эффективности лечения пациентов с проявлениями оптического неврита [27, 28].

По результатам научных исследований почти у половины больных с ОН на фоне РС обнаруживаются изменения иммунорегуляторного индекса по иммунодефицитному типу, при этом отмечается выраженный дефицит В-лимфоцитов. Высокие уровни иммуноглобулина Д в слезной жидкости при ОН и наличие антител к основному белку миелина свидетельствуют о наличии активности патологического процесса и поражения зрительного нерва больных с РС [29].

Дифференциальную диагностику РС проводят: 1) с ревматическими болезнями и системными васкулитами, протекающими с многоочаговым поражением ЦНС: системная красная волчанка, синдромы Шегрена и Бехчета, узелковый полиартериит, гранулематоз Вегенера и др.; 2) сосудистыми энцефалопатиями; 3) инфекционными болезнями с первичным мультисистемным поражением (бруцеллез сифилис, лайм-боррелиоз, ВИЧ и др.) [5, 7].

Кроме того, следует дифференцировать клинические проявления ОН при РС с передней ишемической нейропатией, оптической нейропатией Лебера, компрессионными, пищевыми и токсическими оптическими нейропатиями. Например, токсические нейропатии зрительного нерва возникают из-за случайного проглатывания метанола, этиленгликоля, противотуберкулезных, противомаларийных и антиаритмических (дигитальные, амиодарон) препаратов. В этих случаях наблюдается безболезненное прогрессирующее двустороннее снижение остроты зрения, а также дисхроматопсия и центральная скотома. Часто симптоматика обусловлена повреждением папилломакулярного пучка, который оказывается более чувствительным вследствие большого немиелинизированного сегмента и сниженной толщины [30].

Лечение ОН при РС представляет собой актуальную и сложную задачу в связи с тем, что этиология заболевания пока не выяснена, а значит, в настоящее время нет и этиотропного его лечения. Последнее направлено на купирование активности процесса, профилактику обострений и замедление его прогрессирования. Терапию можно разделить на патогенетическую (предупреждение деструкции ткани зрительного нерва и мозга восстановление миелина, проводящих путей, нейронов сетчатки, улучшение трофики мозга) и симптоматическую (компенсация нарушений, поддержание и коррекция функций) [22, 23].

Для купирования обострений РС применяется пульс-терапия кортикостероидами (метилпреднизолоном), которые оказывают выраженное противовоспалительное действие и, проникая через ГЭБ, уменьшают проницаемость капилляров и обладают противоотечным действием.

Использование метипреда (или дексаметазона) в пульс-дозах (по 1000 мг внутривенно в 500 мл 0,9%-го раствора натрия хлорида капельно в утренние часы ежедневно) в течение 3-7 дней с последующим назначением поддерживающего курса преднизолона (по 1 мг/кг в сутки) внутрь по убывающей схеме (начиная с 15-20 мг через день с постепенным снижением дозы в течение месяца) сокращает рецидивы ОН при РС. Лечение ОН проводится коротким курсом (не более 10 дней) с ретробульбарным введением дексаметазона по 1,0 мл один раз в день, а также кортикостероидами пролонгированного действия — дипроспаном или кеналогом.

Кроме кортикостероидных препаратов возможно использование стимуляторов эндогенных кортикостероидов — АКТГ (например, синактен-депо), основным преимуществом которых является небольшое количество побочных эффектов и поддержание эндогенной продукции стероидов.

При лечении острого процесса (в дебюте или при рецидивах заболевания) активное лечение направлено на предупреждение развития необратимых изменений в зрительном нерве, обусловленных отеком и экссудацией, нарушением сосу-

дистой проницаемости. Срочно назначается дегидратационная терапия (диакарб курсами в течение 4-5 дней с промежутками по 2 дня или лазикс в/м).

Необходимы также сопроводительная терапия (гастропротекторы, препараты калия), антиоксидантные препараты — эссенциале, эмоксипин, витамин Е и ангиопротектор дицинон (желательно в виде ретробульбарных инъекций по 0,5 мл, а при необходимости дополнительно внутримышечно и внутрь в таблетках). Противовоспалительная терапия включает назначение препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств. Назначают также антигистаминные препараты.

Важнейшим направлением терапии РС является предотвращение обострений и достижение длительной стабилизации состояния, т.е. не прогрессирующего течения при ремиттирующем варианте болезни. А также снижение частоты обострений для замедления инвалидизации при вторично прогрессирующем течении. С этой целью применяют иммуномодуляторы, которые снижают частоту обострений, образование новых очагов поражения мозга, замедляют скорость прогрессирования РС. Они включают интерфероны бета, которые изменяют иммунный баланс в направлении противовоспалительного ответа.

Иммуносупрессоры относят к препаратам 2-й линии: они включают митоксантрон и натализумаб, таблетированный препарат финголимод [31]. Так, курс лечения ремиттирующего РС препаратом финголимод (дженерик препарата Гилениа®, фирмы Новартис Фарма АГ, Швейцария) в дозе 0,5 мг снижал частоту клинических обострений болезни на 54%, а стабильная ремиссия в течение 2 лет наблюдалась у 70% пациентов (по сравнению с 45,6% в группе плацебо). Однако следует отметить, что при его применении могут наблюдаться такие побочные эффекты, как отек макулы и увеит. Поэтому перед началом приема данного препарата и в ходе терапии рекомендуется регулярно проводить офтальмологическое обследование [32].

При выраженном дефиците в системе Т-лимфоцитов, что обычно наблюдается при длительном тече-

нии РС, показано назначение препаратов тимуса: Т-активина, тималина и их аналогов. Поскольку у пациентов с РС снижена продукция интерферонов, возможно назначение препаратов индукторов интерферона (дибазол, полудан). Перспективным считается использование нейроиммунomodulators, например, даларгина в виде в/мышечных инъекций. При этом учитывается его способность стимулировать регенерацию тканей, нормализовать микроциркуляцию в зоне воспаления ОН, повышать иммунные защитные свойства организма.

При ОН для нормализации метаболизма в стенке сосудов, уменьшения гипоксии тканей, снятия отека, нормализации проницаемости и улучшения микроциркуляции как при остром течение процесса, так и в стадии ремиссии заболевания, наряду с дициноном, применяются также ангиопротекторы. Если имеется экссудативно-геморрагический компонент при наличии ретиноvasкулита (увеита) наиболее целесообразно назначение дицинона. Для капилляропротекторного действия рекомендуются витамин Р, аскорбиновая кислота и НПВС.

При стихании острых воспалительных явлений ОН уже на ранних стадиях в целях профилактики осложнений необходимо начинать нейротрофическую терапию, направленную на улучшение кровообращения в зрительном нерве, сетчатке, сосудистой оболочке, нормализацию тканевого метаболизма в этих структурах. Особенно ранняя восстановительная терапия необходима при наличии папиллита, отека сетчатки, развития дистрофических очагов на глазном дне. В комплексе средств, улучшающих трофику этих структур глаза, широко применяются такие препараты, как тауфон, но-шпа, теоникол, витаминотерапия, кавинтон или пентоксиллин, никотиновая кислота и церебролизин [22, 33, 34]. Учитывая высокую тропность церебролизина к нервной ткани, его многопрофильный характер улучшения метаболизма сетчатки (обеспечение нейропротекции и др.), целесообразно его применение при ОН не только в виде внутримышечных, но и ретробульбарных инъекций. Кроме того, представляется

целесообразным назначение большим с ОН при РС таких препаратов, как ноотропил, энцефабол, активно влияющих на метаболизм нервной ткани. При наличии ОН с явлениями ретиноvasкулита целесообразно применение гепарина.

Исходом ОН, как уже упоминалось, является развитие атрофии зрительного нерва, поэтому наряду с назначением нейротрофической терапии и биостимуляторов, больным рекомендуется проведение электростимуляции зрительного нерва, курса акупунктуры.

В заключение следует сказать, что в последние годы одним из перспективных методов иммунокорригирующего лечения при различных аутоиммунных заболеваниях, в т.ч. и РС, является пересадка клеток костного мозга, направленная на развитие новых Т-клеток, толерантных к собственным антигенам, в т.ч. миелина. Это позволяет значительно уменьшить число иммунокомпетентных клеток, сенсибилизированных к разным аутоантигенам и таким образом блокировать аутоиммунные реакции. Кроме того, интересным направлением патогенетического лечения рассеянного склероза является стимуляция ремиелинизации, т.е. пролиферации и дифференцировки олигодендроцитов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гусева М.Р. Рассеянный склероз и его офтальмологические проявления у детей разного возраста. Российская детская офтальмология. 2014; (2): 51-56.
2. Sri-udomkajorn S., Pongwatharaporn K. Clinical features and outcome of childhood optic neuritis at Queen Sirikit National Institute of Child Health. J. Med. Assoc. Thai. 2011; 94(3): 189-194.
3. Pfriem M., Ababneh L., Schittkowski M.P. Ophthalmological findings in paediatric and adolescent multiple sclerosis. Klin. Monbl. Augenheilkd. 2012; 229(10):1021-1023. doi: 10.1055/s-0032-1315045. DOI: 10.1055/s-0032-1315045.
4. Zhou H., Wang W., Xu Q. et al. Clinical Features and Visual Outcomes of Optic Neuritis in Chinese Children. J. Ophthalmol. 2016; 9167361. doi: 10.1155/2016/9167361.
5. Гузева В.И., Чухловина М.Л. Рассеянный склероз. Диагностика и лечение (возрастные аспекты). СПб., 2003. 174 с.
6. Егоров Е.А., Ставицкая Т.В., Тутаева Е.С. Офтальмологические проявления общих заболеваний. М: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 592 с.
7. Гусев Е.И., Бойко А.Н., Столяров И.Д. Рассеянный склероз. Справочник. М.: Реал Тайм, 2009. 296 с.
8. Никофоров А.С., Гусева М.Р. Офтальмоневрология. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2014. 647 с.
9. Dong C., Flavell R.A. Cell fate decision: T-helper 1 and 2 subsets in immune responses. Arthritis Res. 2000; 2: 179-188.
10. Mowry E.M., Balcer L.J., Galetta S.L. Multiple sclerosis and the ophthalmologist. Compr. Ophthalmol. Update. 2007; 81(2): 39-49.
11. Coyle P.K. Early treatment of multiple sclerosis to prevent neurologic damage. Neurology. 2008; 71 (3): 3-7.
12. Optic Neuritis Study Group Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. Arch. Neurol. 2008; 65(6): 727-732.
13. Котова А.И., Зуева О.Д. Нейроофтальмологическая симптоматика рассеянного склероза. Вестник офтальмологии. 2002; 2: 37-39.
14. Chen L., Gordon L.K. Ocular manifestations of multiple sclerosis. Cur. Opin. Ophthalmol. 2005; 16: 315-320.
15. Sisto D., Trojano M., Vetrugno M. et al. Subclinical Visual Involvement in Multiple Sclerosis: a Study by MRI, VEPs, Frequency-Doubling Perimetry, standard perimetry and contrast sensitivity. Investigative Ophthalmology & Visual Science. 2005; 46: 1264-1268.
16. Roodhooft J.M. Ocular problems in early stages of multiple sclerosis. Bull. Soc. Belge Ophthalmol. 2009; 313: 65-68.
17. Нероев В.В., Карлова И.З., Пленкина И.В. и др. Клинические особенности течения оптического неврита при рассеянном склерозе. Офтальмохирургия. 2006; 3: 12-15.
18. Plant G.T. Optic neuritis and multiple sclerosis. Curr. Opin. Neurol. 2008; 21(1): 16-21.
19. Касьмова М.С., Хамраева Г.Х., Махамова Д.К. Алгоритм ранней диагностики оптического неврита. Офтальмология. 2013; 3: 68-71.
20. Файзуллина Л.Г., Крупина Н.Б. Частичная атрофия зрительного нерва у пациентов с рассеянным склерозом. Точка зрения. Восток – Запад. 2015; 1: 263-265.
21. Кудоярова К.И., Бабушкин А.Э., Исрафилова Г.З. Клинический случай переднего увеита и оптического неврита при рассеянном склерозе. Точка зрения. Восток-Запад. 2015; 2: 42-45.
22. Столяров И.Д. Современные методы диагностики и лечения рассеянного склероза. Вестник Росздравнадзора. 2010; 4: 65-67.
23. Comi G. Induction vs. escalating therapy in multiple sclerosis: practical implications. Neurol. Sci. 2008; 2: 253-255.
24. Frohman E.M., Fujimoto J.G., Frohman T.C. et al. Optical coherence tomography: a window into the mechanisms of multiple sclerosis. Nat. Clin. Pract. Neurol. 2008; 4 (12): 664-675. doi: 10.1038 / ncpneuro0950
25. Trip S.A., Schlottmann P.G., Jones S.J. et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. Ann. Neurol. 2005; 58(3): 383-391.

26. Costello F, Coupland S., Hodge W. et al. Quantifying axonal loss after optic neuritis with optical coherence tomography. *Ann. Neurol.* 2006; 59(6): 963-969.
27. Iorga R.E., Moraru A., Ozturk M.R., Costin D. The role of Optical Coherence Tomography in optic neuropathies. *Rom. J. Ophthalmol.* 2018; 62(1): 3-14.
28. Fisher J.B., Jacobs D.A., Markowitz C.E. et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2006; 113(2): 324-332. DOI:10.1016/j.ophtha.2005.10.040
29. Карлова И.З. Клинико-иммунологические особенности оптического неврита при рассеянном склерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997.
30. Wang M.Y., Sadun A.A. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J. Neuroophthalmol.* 2013; 33:172-178.
31. Zarbin M.A., Jampol L.M., Jager R.D. et al. Ophthalmic evaluations in clinical studies of fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Ophthalmology.* 2013; 120(7): 1432-1439. DOI:10.1016/j.ophtha.2012.12.040
32. Goodin D.S., Cohen B.A., O'Connor P. et al. Assessment: the use of natalizumab (Tysabri) for the treatment of multiple sclerosis (an evidence-based review): report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008; 71(10): 766-773.
33. Гусева М.Р., Дубовская Л.А. Эффективность применения церебролизина при заболеваниях зрительного нерва у детей разного возраста. *Вестник офтальмологии.* 2005; 121(3): 17-20.
34. Латыпова Э.А. Эффективность применения никотиновой кислоты и пентоксифиллина в комплексном лечении заболеваний зрительного нерва. *Медицинский Вестник Башкортостана.* 2016; 11(1): 33-35.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-97-101>

## Варианты морфофункционального строения организма человека и возможности их использования при проведении офтальмологических исследований

М.П. Коган<sup>1</sup>, Е.Э. Филимонова<sup>1</sup>, Е.Л. Сорокин<sup>1, 2</sup>, С.В. Кривко<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>Хабаровский филиал ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Фёдорова» МЗ России, Хабаровск<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Дальневосточный государственный медицинский университет» МЗ России, Хабаровск

### РЕФЕРАТ

В обзоре проведен анализ данных литературы по основным вопросам, касающимся клинической антропологии, изучающей индивидуально-типологическую изменчивость фенотипа и биопсихологические особенности личности пациента с учетом дифференцирующих факторов, для оценки их клинико-патогенетического, прогностического и терапевтического значения. Показано, что с помощью специальных инструментов и шкал клиническая антропология позволяет определить количественные и качественные фенотипические харак-

теристики пациента, особенности морфофенотипа конституции, его возрастную, половую, нормальную и патологическую изменчивость во взаимосвязи с клиническими проявлениями болезни.

Показана важность и перспективность применения антропометрических методов исследования в клинической медицине для максимальной индивидуализации подходов к диагностике и лечению различной патологии организма.

**Ключевые слова:** клиническая антропология, конституция человека, соматотип, антропометрия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:97–101.

### ABSTRACT

#### Types of morphofunctional structure of human body and possibilities of their using in ophthalmic research

M.P. Kogan<sup>1</sup>, E.E. Filimonova<sup>1</sup>, E.L. Sorokin<sup>1, 2</sup>, S.V. Krivko<sup>1, 2</sup><sup>1</sup>The S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Khabarovsk branch, Khabarovsk;<sup>2</sup>Far-Eastern State Medical University, Khabarovsk

The review analyzes literature data's on main issues related to clinical anthropology, which studies the individual typological variability of phenotype and biopsychological characteristics of patient's personality, taking into account differentiating factors to assess their clinical, pathogenetic, prognostic, and therapeutic significance. It is shown that using special tools and scales, clinical anthropology allows you to determine the quantitative and qualitative phenotypic characteristics of

patient, the morphophenotype of constitution, its age, sex, normal and pathological variability in relation to clinical manifestations of the disease.

The importance and prospects of using anthropometric research methods in clinical medicine to maximize individualization of approaches to diagnosis and treatment of various pathologies of body are shown.

**Key words:** clinical anthropology, human constitution, somatotype, anthropometry. ■

Point of View. East – West. 2021;1:97–101.

Стремительное развитие офтальмологической науки побуждает исследователей искать различные закономерности, взаимосвязи между состоянием зрительного анализатора и различными системами организма, особенностями строения и функционирования различных его органов и систем. У исследователей возрастает интерес к выяснению принадлежности пациента к тому или иному соматоти-

пу, соответственно, возникают ассоциации с теми или иными предрасположенностями к формированию патологических процессов. Но при этом информация по данному вопросу чрезвычайно разнородна, порою противоречива. Это затрудняет использование данной научной методологии.

Ввиду этого мы поставили себе цель – обобщить и систематизировать данные литературы по вопросу

соматотипов человека, их характеристики, отличительные особенности, предрасположенность к той или иной патологии, в том числе офтальмологической.

Понятие конституции человека. Одной из наиболее устойчивых характеристик организма человека является его индивидуальная конституция [1]. Учение об анатомо-физиологических конституциональных типах человека является

одним из основополагающих в медицинской антропологии. Это обусловлено большим практическим интересом исследователей к изучению индивидуальных особенностей формирования различных органов и систем, клинического течения той или иной патологии.

В понятие конституции включают, с большим или меньшим акцентом: физические и физиологические признаки, психические свойства личности, которым свойственна определенная реакция на внешние средовые воздействия [2].

Несмотря на многочисленные исследования в данной сфере познания природы человека, до сих пор отсутствует общепринятая теория и классификация конституций [3, 4].

Антропометрические методы исследования дают возможность увязать внешние параметры тела человека с особенностями строения внутренних органов, их функций и метаболизмом в норме и при различной патологии [5].

В настоящее время использование антропометрических методов исследования и соматотипирования в клинической практике является актуальным медико-социальным направлением. Оно позволяет в той или иной степени определять характер клинического течения и прогноз исхода заболевания, а в дальнейшем может помочь рационально планировать реабилитационные мероприятия [6].

Многочисленные исследования последних десятилетий выявили, что у людей различных конституциональных типов порою существенно различаются положение, размеры внутренних органов, имеются функциональные особенности систем организма [7–14].

Кроме того, выявлены взаимосвязи между тем или иным конституциональным типом и характерными для него особенностями развития патологических процессов и состояний, имеющие значимое диагностическое, терапевтическое и прогностическое значение [3].

Основой конституционального типа человека является его соматотип, т.е. тип его физического телосложения. Он формируется в процессе индивидуального развития, зависит от пола и возраста, имеет неоди-

наковую встречаемость в популяции. Поэтому с позиций межсистемного подхода к исследованию целостного организма, важнейшее значение приобретают исследования по выявлению характерных особенностей у каждого соматотипа: физиологических, биохимических и т.д. [5].

По определению Н.А. Корнетова, «соматотип является внешней, наиболее доступной исследованию, относительно устойчивой и генетически обусловленной подсистемой общей конституции человека. В целом он отражает основные особенности динамики онтогенеза, метаболизма, общей реактивности организма и биотипологию личности» [15].

Методы определения принадлежности к тому или иному соматотипу Учитывая возросший интерес клиницистов к вопросу идентификации соматотипа, появилась потребность в систематизации имеющихся методик его определения.

К настоящему времени известно не менее шести десятков схем соматотипирования. Рядом авторов при выяснении принадлежности к тому или иному соматотипу в клинических условиях используется оценка габаритного и компонентного состава тела: жирового, костного и мышечного (эндоморфного, эктоморфного и мезоморфного) компонентов [16].

Для взрослых людей обычно применяются отдельные схемы: для мужчин и для женщин соответственно. Это связано с тем, что многие антропометрические признаки, отражающие качественные различия мужского и женского типов телосложения, относительно независимо изменяются при сравнении [17].

Наиболее часто используемой методикой определения принадлежности к тому или иному соматотипу в клинической практике РФ является схема соматотипирования, разработанная В.П. Чтецовым с соавторами (1978). Она включает отдельные методики для мужчин 17–55 лет и женщин в возрасте 17–60 лет [18].

Методика основана на измерении ряда антропометрических параметров, на основании которых производят расчет ряда величин для определения общего количества жира, мышц и кости с использованием формул Матейки. Далее изме-

рительные и расчетные данные переводят в баллы по специальным таблицам и выделяют средний балл по каждой ткани, характеризующий суммарное развитие ткани. По трем средним баллам для каждой ткани с использованием специальных нормативных таблиц определяют соматотип.

Количество измеряемых антропометрических признаков для мужчин составляет 29, а для женщин – 10. У женщин, в частности, не производятся измерения, касающиеся мышечного компонента тела и жировой складки груди ввиду их малоинформативности.

Полученные данные рассчитывают по формуле Матейки:

Определение общего количества жировой ткани:

$$Ж = ж * ПТ * 0,13,$$

где Ж – общее количество жира (кг), ж – средняя жировая складка (мм) – средняя толщина подкожного жира вместе с кожей, которая вычисляется для мужчин:  $(ж1+ж2+ж3+ж4+ж5+ж6+ж7+ж8)/16$ , где ж 1 – ж 8 – толщина жировых складок на плече спереди и сзади, предплечье, спине, груди и голени; для женщин средняя жировая складка вычисляется с учетом только семи жировых складок  $(ж1+ж2+ж3+ж4+ж5+ж6+ж7)/14$ , ПТ – площадь поверхности тела (см<sup>2</sup>), для лиц, имеющих рост более 160 см, рассчитывается по следующей формуле:

$$ПТ = (100 + МТ + (ДТ - 160)) / 100,$$

где МТ – масса тела (г), ДТ – длина тела (см) для перевода в см<sup>2</sup> результат домножается на 10000, при росте менее 160 см используются формулы:

$$ПТ = 3,207 * ДТ^{1,3} * МТ^{0,73} - \log МТ$$

либо  $ПТ = 0,0235 * МТ^{0,52} * ДТ^{0,42}$ .

Определение абсолютной массы мышечной ткани:

$$М = ДТ * Р^2 * 6,5,$$

где М – абсолютная масса мышц (кг), ДТ – длина тела (см), Р – среднее значение радиусов плеча, предплечья, бедра и голени без подкожного жира и кожи, которое рассчитывается по формуле:

$$Р = \text{сумма 4 обхватов} / 25,12 - \text{сумма 5 жировых складок} / 100,$$

где в первую сумму входят обхваты плеча, предплечья, бедра и голени, а во вторую сумму – толщина жировых складок в области пле-

ча (спереди и сзади), предплечья, бедра и голени.

Определение абсолютная массы костной ткани:

$$K = DT \times D_2 \times 1,2,$$

где K – абсолютная масса костной ткани (кг), D – средняя величина диаметров в см плеча (d1), предплечья (d2), бедра (d3) и голени (d4):

$$D = \frac{d_1 + d_2 + d_3 + d_4}{4},$$

Формула расчета одинакова для мужчин и женщин.

Полученные результаты заносятся в бланк соматотипирования и затем с помощью специальных антропометрических таблиц, которые различаются для мужчин и женщин с ростом до 160 см и ростом более 160 см, переводятся в баллы (от 1 до 5).

В заключение производится суммарный расчет полученных баллов: для мужчин – 3: для жира, мышц и кости; для женщин – 2: для жира и кости. Полученный средний балл и определяет принадлежность к тому или иному соматотипу, что отражено в предлагаемых авторами таблицах отдельно для мужчин и женщин (в зависимости от роста).

Для дальнейшего уточнения соматотипа у мужчин используется также сочетание дополнительных признаков: диаметр плеч, таза, грудной клетки, обхватов груди и ягодиц.

В соответствии со схемой соматотипирования по методике В.П. Чтецова у мужчин выделяется 5 основных соматотипов:

Астенический. Варианты: а) узкокостный – крайне низкое развитие жира и мышц (1 балл); б) ширококостный вариант – хорошее развитие костной массы (4–5 баллов);

Грудной. Варианты: а) узкокостный – низкое развитие костной ткани (1 балл); б) ширококостный – развитие мышц и жира несколько выше (1–2 балла);

Мускульный – слабое или среднее развитие жира (2–3 балла), мощная мышечная и костная масса (4–5 баллов);

Брюшной – сильное развитие жира (4–5 баллов); слабое развитие мышц и костей (1–2 балла);

Эурисомный – предельное развитие мышц, жира и кости.

Наряду с названными «чистыми» соматотипами у мужчин, В.П. Чтецов выделяет также промежуточные ва-

рианты. Например, неопределенный тип по данной схеме характеризуется слабым или средним развитием костей и мышц при средней выраженности жира (т.е. неопределенный соматотип занимает промежуточное положение между грудным и брюшным).

У женщин по схеме В.П. Чтецова выделяют 7 соматотипов:

Астенический. Варианты: низкорослые и высокорослые, которые в свою очередь подразделяются на узкокостных и ширококостных – незначительное развитие жира (1 балл), достаточно сильное развитие костной массы у ширококостных (4–5 баллов);

Стенопластический – много общего с астеническим узкокостным типом по развитию костной массы, но большее жировое отложение (2–3 балла);

Пикнический – по развитию костной ткани сходен со стенопластическим и узкокостным астеническим вариантами, однако жировое отложение большое (4–5 баллов);

Мезопластический – средняя и ниже средней степень развития жирового компонента (2–3 балла) и максимальное развитие костной ткани (4–5 баллов);

Эурипластический – максимальное развитие жира и костного компонента (4–5 баллов);

Субатлетический – высокий рост, слабое развитие костной ткани, средние показатели жира (2–3 балла);

Атлетический – высокий рост, средняя и ниже средней степень развития жирового компонента (2–3 балла) и максимальное развитие костной ткани (4–5 баллов).

Помимо методики Чтецова широко также используется индексная оценка принадлежности к тому или иному соматотипу – по методике L. Rees, H.J. Eishenck. По данной методике преимущественно учитывается развитие костного компонента тела [19]. Она предусматривает определение соотношения показателей роста и поперечного диаметра грудной клетки.

Наиболее простой и удобной в клинических условиях является методика определения типа конституции организма по М.В. Черноуцкому. В ее основе лежит расчет индек-

са физического развития (индекс Пинье). Суть методики: расчет веса в соответствии с конституцией тела. Индекс Пинье определяется по формуле:

$$ИП = L - (P + T),$$

где L – длина тела (см), P – масса тела (кг), T – окружность грудной клетки (см).

Результат интерпретируется следующим образом: 30 баллов и выше – это астеник, от 10 до 30 баллов – нормостеник (средний), менее 10 баллов – гиперстеник.

### Использование методик соматотипирования в клинической практике

Методы соматотипирования находят все более широкое применение в клинической практике. Они применяются при изучении возможностей прогнозирования клинического течения той или иной патологии.

Например, антропометрические исследования Н.В. El-Segar показали наличие положительной корреляции между повышенным внутрижелудочным давлением, окружностью талии и индексом массы тела (ИМТ): т.е. тучность способствует повышению внутрибрюшного давления, следствием этого является повышение внутрижелудочного давления и увеличение риска возникновения гастро-эзофагеального рефлюкса [20].

И.Д. Козлов с соавт. показали, что лица гиперстенической конституции предрасположены к развитию ишемической болезни сердца (ИБС) и, прежде всего, острого инфаркта миокарда с последующим развитием хронической сердечной недостаточности, что подтверждает наблюдения клиницистов. Исследование выполнено на 3761 мужчинах, взятых методом случайной выборки и соматотипированных по индексу Пинье. Среди выявленных из их числа больных с ИБС чаще встречался мускульный соматотип (52%); у пациентов после острого инфаркта миокарда в равной степени определялся мускульный (44%) и брюшной (43%) соматотипы; у больных с артериальной гипертензией (АГ) – брюшной соматотип (64%).

Величина ИМТ была выше у лиц с АГ. У больных с АГ в сочетании с ИБС ИМТ выше за счет костно-мышечной

массы в сравнении с группой контроля и группой больных ИБС без АГ. Общее количество жира было выше у больных ИБС в сравнении с группой контроля и группой больных АГ. Жировые складки верхней части тела (живота, плеча спереди и сзади) были больше у больных ИБС, а толщина складок нижней части (бедро, голени) была больше у больных АГ. Гипергликемия натощак чаще выявлялась у больных ИБС с неопределенным соматотипом (25%), по сравнению с брюшным (3,6%) и мускульным (7,3%). Однако через 2 часа после углеводной нагрузки гипергликемия сохранилась у лиц с неопределенным соматотипом (25%) и возросла у лиц брюшного (17,9%) и мускульного (12,2%) соматотипов [21].

Е.Г. Зуева с соавторами при исследовании мужчин зрелого возраста с различными проявлениями деформаций позвоночника выявили, что дегенеративно-дистрофические формы данной патологии наиболее характерны для брюшного (42,8%) и неопределенного (31,6%) соматотипов, реже регистрируются мужчины с грудным (11,8%) и мускульным (13,8%) соматическими типами.

Кроме того, у данной группы мужчин имеются также индивидуально-типологические особенности в виде высоких значений массы тела и эндоморфии, высокой величины жировой и костной ткани, значительных обхватных размеров и плотности тела. При их клиническом обследовании определяется следующая манифестация заболевания: болевые синдромы (51,0%), неустойчивая осанка (25,5%), вынужденное положение тела (10,0%), нарушение движений отдельных частей тела (13,5%). У мужчин брюшного соматотипа наиболее часто определяются нейрососудистые синдромы (40,0%), среди представителей грудного соматотипа – корешковый (40,1%), в группе пациентов мускульного соматотипа – спинальный (24,5%) и среди больных неопределенного соматотипа – мышечно-тонический (31,2%) и нейро-дистрофический (28,8%) синдромы.

Установлено, что соматотипологическая принадлежность влияет и на степень деструктивно-дегенеративных изменений в позвоночнике, выявляемых при рентгенографии. Так,

при грудном и мускульном соматотипах характерны легкая степень клинических проявлений, тогда как при брюшном соматотипе, напротив, выраженные рентгенологические изменения в позвоночнике, острое развитие клинической картины, более частые обострения, прогрессирующее и рецидивирующее течение. Отсюда следует, что для мужчин с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника обязательно проведение коррекций массы тела и профилактики ожирения [22].

Данный методологический подход использовался и в урологической практике. Так, О.В. Основин с соавт. исследовали больных с уролитиазом. В результате была выявлена взаимосвязь соматотипа с локализацией и химическим составом камней, а также установлена вероятность развития разного рода осложнений после проведения дистанционной литотрипсии. При астеническом типе телосложения у больных уролитиазом одиночные камни наиболее часто встречаются в лоханке, при грудном – в лоханочно-мочеточниковом сегменте, при астеническом – в верхней чашке, при мускульном – в верхней трети мочеточника. При других типах телосложения вероятность поражения различных отделов мочевыделительной системы не имеет статистической значимости. У больных уролитиазом астенического типа телосложения химический состав камней наиболее часто представлен оксалатами, брюшного типа – фосфатами, мускульного типа – вероятность наличия как оксалатов, так и фосфатов одинакова. При грудном, мускульно-брюшном, мускульно-грудном и брюшно-мускульном типах телосложения в большинстве случаев встречаются смешанные по химическому составу камни. При оценке вероятной эффективности дистанционной литотрипсии следует учитывать не только ИМТ, но и соматотип больного в связи с тем, что при преобладании костной ткани необходимо увеличивать количество импульсов и время Ко-облучения; при преобладании мышечной ткани – количество сеансов, необходимых для разрушения конгломератов; жировой ткани – продолжительность сеансов дистанционной литотрипсии.

Оптимальной тактикой консервативной терапии для ускоренного отхождения фрагментов камня, разрушенного в ходе дистанционной литотрипсии, при астеническом типе телосложения является сочетание физиотерапевтических процедур с употреблением минеральной воды, при грудном – медикаментозной терапии и лечебной физкультуры, мускульном – медикаментозной терапии и физиотерапевтических процедур, при брюшном – медикаментозной терапии и лечебной физкультуры [23].

Н.Н. Свечникова с соавторами выявили объективную корреляционную взаимосвязь между выраженностью дисплазии соединительной ткани типом телосложения у пациентов с атопическим дерматитом [24].

Е.А. Лисняк при обследовании женщин с ревматоидным артритом выявила, что максимальная выраженность патологического процесса в костной ткани и высокая степень функциональной недостаточности характерны для конкретных соматотипов. Из всей совокупности обследованных женщин с ревматоидным артритом, 64% были представлены II зрелым возрастным периодом, имели мегалосомную конституцию, отягощенную наследственность заболевания преимущественно по материнской линии и относились к эурипластическому соматотипу [25].

Е.А. Непомнящая с соавт. выявили особенности течения гиперурикемии у мужчин с разными типами телосложения, страдающих подагрой. Так, при брюшном соматотипе преобладал почечный тип подагры [26].

Изучены особенности строения гортани и голосовых связок в зависимости от типа телосложения. Результаты исследования делают возможным индивидуализацию оперативных доступов к гортани пациентов с разными соматотипами [27].

Соматотипирование активно используется также в офтальмологии для изучения влияния соматотипа на особенности проявления, течения и прогнозирования различной глазной патологии. Так, к примеру, выявлены, соматотипические критерии прогнозирования прогрессирующего характера приобретенной близорукости у детей и подрост-

ков. Прогностическим признаком прогрессирования миопии является астенический тип телосложения (снижение мышечной массы тела на 30% и более в балльной оценке) [28].

У женщин с ожирением, страдающих первичной открытоугольной глаукомой, выявлено преобладание частоты типов мегалосомной конституции и повышенного индекса Кетле. Следовательно, развитие и течение глаукоматозного процесса в определенной степени может быть обусловлено конституциональными особенностями больного [29]. С.В. Кривко с соавт. интраоперационно выявила у пациентов с возрастной катарактой наличие скрытого подвывиха хрусталика, не диагностированного на предоперационном этапе, в 23% глаз пациентов с сопутствующим дегенеративным кифосколиозом и в 18% глаз пациентов с сопутствующей варикозной болезнью нижних конечностей, что было статистически значимо выше группы контроля (4%),  $p \leq 0,05$  [30].

Таким образом, приведенные в данном обзоре сведения показывают, что метод соматотипирования способен учитывать индивидуальные особенности строения органов и систем, приверженность к той или иной патологии. Поэтому он находит все более широкое применение в клинической практике. Неиссякаемый интерес ученых к изучению проблемы конституции обусловлен возможностью создания новых перспективных методов изучения деятельности организма с выявлением его индивидуальных типологических особенностей, выраженности и векторности его ответных реакций на воздействие различных факторов. Эти сведения, безусловно, могут явиться важными для разработки методов диагностики, прогнозирования течения и исхода различной патологии организма.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Воронцов И.М., Мазурин А.В., Чичко М.В. Пропедевтика детских болезней. Беларусь: Минск; 2002: 120–125.
2. Лаврова В.С. Роль конституции в патологии. В кн.: Патофизиология. Под

ред. В.В. Новицкого и Е.Д. Гольдберга. Томск; 2001: 133–136.

3. Никитюк Б.А., Корнетов Н.А. Интегративная биомедицинская антропология. Томск; 1998. 180 с.

4. Привес М.Г. Особенности анатомической антропологии. Биомедицинские и биосоциальные проблемы интегративной антропологии: Сб. матер. конф. СПб; 1996: 55–56.

5. Буканаева Н.С., Никитюк Д.Б. Конституциональные особенности больных с алиментарно-зависимой патологией. Морфологические ведомости. 2008; 1-2: 145–146.

6. Сапин М.Р., Никитюк Б.А. Антропологические подходы в анатомии человека. Морфология. 1992; 102(5): 7–18.

7. Аксенова О.А. Возрастная характеристика анатомических компонентов соматотипа в норме и при сколиозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. СПб; 1999.

8. Вартанова О.Т. Характеристика анатомических компонентов соматотипа здоровых людей жителей юга России юношеского и первого периода зрелого возраста и при дисфункции некоторых эндокринных желез: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2003.

9. Кондрашев А.В., Харламов Е.В. Конституциональные характеристики как один из критериев состояния здоровья популяции. Валеология. 2001; 3: 11–14.

10. Корнев М.А. Клиническая антропология фундаментальный раздел медицины. Биомедицинские и биосоциальные проблемы интегративной антропологии: Сб. матер. конф. СПб: Изд-во СПбГМУ; 1996: 38–39.

11. Николаев В.Г. Методические подходы в современной клинической антропологии. Biomedical & Biosocial Anthropology. 2007; 9: 1–2.

12. Нор-Аревян К.А. Характеристика анатомических компонентов соматотипа здоровых беременных женщин юношеского и первого периода зрелого возраста – жителей юга России и страдающих поздним гестозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2003.

13. Соколов В.В., Кондрашев А.В. Анатомия должна быть типовой и индивидуальной. Морфология. 2001; 120(4): 83–84.

14. Чаплыгина Е.В. Некоторые особенности распределения жировой массы у детей. Морфология. 1996; 109(2): 102.

15. Гладкая В.С., Вериги Л.И., Егорова А.Т. Оценка течения беременности и родов с учетом конституциональных особенностей женщин. Морфологические ведомости. 2008; 3-4: 111–117.

16. Горбунов Н.С., Самотесов П.А., Киргизов И.В. и др. Основные положения формирования конституции. Морфология. 2002; 121(2/3): 41–45.

17. Пруджан А.Л., Грובה Т.М. Сравнительный анализ межгрупповой изменчивости некоторых антропометрических признаков в мужской и женской группах. Вопросы антропологии. 1984; 74: 76–82.

18. Чтецов В.П., Лутовинова И.Ю., Уткина М.И. Опыт объективной диагностики соматических типов на основе измерительных признаков у мужчин. Вопросы антропологии. 1978; 58: 3–22.

19. Романенко А.А. Использование индекса W.L. Rees – H.J. Eysenck в оценке физиологического статуса мужчин юношеского возраста. Фундаментальные исследования. 2015; 1-8: 1671–1675.

20. El-Serag H.B., Tran T., Richardson P., Ergun G. Anthropometric correlates of intragastric pressure. Scand. J. Gastroenterol. 2006; 41(8): 887–891.

21. Козлов И.Д., Гракович А.А., Апанасевич В.В., Плащинская Л.И. Роль соматотипа в развитии и течении ишемической болезни сердца. Медицинские новости. 2004; 4: 87–90.

22. Зуева Е.Г., Кудряшов Е.В., Дергусова Е.Н. Клинико-конституциональные подходы в оценке развития деформации позвоночника. Морфология. 2008; 133(3): 47.

23. Основин О.В. Особенности течения уролитиаза и дистанционной литотрипсии у мужчин различных типов телосложения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саратов, 2008.

24. Свечникова Н.Н., Шкурупий В.А., Лузгина Н.Г. Соматотипы и дисплазия соединительной ткани у больных атопическим дерматитом. Вестник дерматологии и венерологии. 2003; 1: 28–30.

25. Лисняк Е.А. Частота выявления рентгенологических стадий и степеней функциональной недостаточности у женщин с ревматоидным артритом различных конституций и типов телосложения. Актуальные проблемы морфологии: Сб. науч. тр. Вып. 7. Красноярск; 2008: 64–66.

26. Непомнящая Е.А., Петрова М.М., Рыжкова Н.А. Особенности пуринового обмена при подагре у мужчин различных соматотипов. Актуальные вопросы медицины и новые технологии: Сб. науч. ст. Красноярск; 2004: 205–208.

27. Старостина С.В. Стереотометрия голосовых складок у взрослых людей различного пола и типа телосложения. Морфология. 2009; 136(4): 131.

28. Лапочкин В.И. Приобретенная близорукость у лиц молодого возраста. Современные аспекты патогенеза клиники и профилактики прогрессирования. Русский офтальмологический журнал. 1998; 6(13): 848–850.

29. Ковшик О.М., Швельфель К.К. Особенности конституции женщин, страдающих первичной открытоугольной глаукомой. Актуальные проблемы морфологии: Сб. науч. тр. Вып. 7. Красноярск; 2008: 42–46.

30. Кривко С.В., Сорокин Е.Л., Белоноженко Я.В. и др. Частота интраоперационной выявляемости подвывиха хрусталика 1-й степени у пациентов с старческой катарактой на фоне инволюционных системных изменений соединительной ткани. Современные технологии в офтальмологии. 2019; 5: 55–60.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-102-106>

## Хламидийные конъюнктивиты: клиника, диагностика, лечение

А.Э. Бабушкин, Н.Е. Шевчук

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

В обзорной статье затрагиваются практические аспекты хламидийных конъюнктивитов. В частности, в нем в краткой форме изло-

жены клинические формы, методы диагностики, местная и системная терапия хламидийной инфекции глаз, а также профилактика данного заболевания.

**Ключевые слова:** хламидийные конъюнктивиты, клиника, диагностика, лечение. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:102–106.

### ABSTRACT

#### Chlamydial conjunctivitis: clinic, diagnosis, treatment (literature review)

A.E. Babushkin, N.E. Shevchuk

Ufa Eye Research Institute, Ufa

The review article addresses the practical aspects of chlamydial conjunctivitis. In particular, it summarizes the clinical forms, diagnostic methods, local and systemic treatment of chlamydial infections of the eyes, as well as the prevention of this disease.

**Key words:** chlamydial conjunctivitis, clinic, diagnosis, treatment. ■

Point of View. East – West. 2021;1:102–106.

Актуальность хламидийной инфекции (ХИ) объясняется тем, что она имеет глобальное распространение, восприимчивость к ней всеобщая, без естественного или приобретенного иммунитета, нередко формируются затяжные и хронические формы заболевания. Кроме того, оно может привести к серьезным осложнениям, в ряде случаев протекает без выраженной симптоматики (способность к персистенции – бессимптомному течению), далеко не так просто диагностируется и трудно излечивается. Немаловажным является и значительная роль хламидий в патологии беременных, плода и новорожденных (пренатальная вероятность передачи ХИ – 40-80%), причем 22-60% детей из числа подвергавшихся риску заражения при родах в дальнейшем страдают поражением глаз [1-5].

Хламидийный конъюнктивит (ХК) является одним из проявлений хламидиоза – заболевания, которое первично локализуется, как правило, в урогенитальном тракте. Урогенитальный хламидиоз является, пожалуй, самым распространенным заболеванием среди болезней, передающихся половым путем. Более чем в 50% случаев установленного урогенитального хламидиоза поражается и конъюнктива, т.е. развивается ХК. Офтальмохламидиоз в силу своей распространенности (по данным ВОЗ в мире ежегодно заболевают более 25 млн человек) продолжает оставаться одной из актуальных проблем современной офтальмологии. В 80-х годах прошлого века в большинстве индустриально развитых стран мира, а затем в конце 90-х и начале 2000-х годов в нашей стране отмечался пик заболеваемо-

сти ХК, доля которого достигала 10-30% (в частности, в РБ в 2001 г. – около 12%) от всех конъюнктивитов у взрослого населения [5-7].

Следует отметить, что термин «офтальмохламидиоз» является более широким понятием, чем ХК. Он объединяет в себе:

- трахому;
- хламидийный конъюнктивит взрослых (паратрахома взрослых);
- хламидийную офтальмию новорожденных – конъюнктивит с включениями, который Л.Н. Тарасова разделяет на паратрахома новорожденных, хронический фолликулярный конъюнктивит у детей 1-14 лет, эпидемический острый конъюнктивит и хламидионосительство;
- эпидемический хламидийный конъюнктивит купальщиков (или бассейновый), при котором все конъюнктивальные явления на фоне

лечения проходят через 2-3 недели и заканчиваются полным выздоровлением;

- хламидийный конъюнктивит при болезни Рейтера – конъюнктивально-уретросиновиальный синдром, протекающий с поражением глаз, мочевыводящих путей и крупных суставов ног;

- хламидийный увеит;

- хламидийный конъюнктивит зоонозной природы, поражающий преимущественно птиц (*Chl. psittaci*) и домашних животных (*Chl. pecorum*).

Возбудитель ХИ относится к семейству Chlamydiaceae, роду Chlamydia (внутри которого выделяются 2 вида хламидий, в частности, *Chl. trachomatis*, *Chl. pneumoniae* – патогенных для человека), к грамотрицательным бактериям и внутриклеточными микроорганизмам. Существует он в 2 формах телец – высокоинфекционных внеклеточных элементарных и вегетативных внутриклеточных ретикулярных [1, 2].

Хламидийная инфекция поражает преимущественно клетки цилиндрического эпителия конъюнктивы, цервикального канала, уретры, передней стенки носоглотки и др. Основной путь инфицирования конъюнктивы – окулогенитальный, т.е. перенос возбудителя в глаз осуществляется загрязненными руками из инфицированных мочеполовых органов больного или его сексуального партнера. Не нужно забывать, что ХК может быть не только у пациентов с хронической урогенитальной инфекцией, но и у больных с хронически протекающими заболеваниями верхних дыхательных путей и ЖКТ той же этиологии. Кроме того, может иметь место заражение детей через родовые пути матери, инфицированные хламидиями (инфицируются в 63,3% случаев). Передача инфекции возможна также при несоблюдении элементарных гигиенических правил в случае ношения контактных линз, при посещении бани, бассейна, глазного кабинета, например, через плохо дезинфицированные контактные тонометры и т.п. Нередко больные ХК являются причиной инфицирования остальных членов семьи [3].

Именно вид *Chl. trachomatis* вызывает такое заболевание как ХК и уро-

генитальный хламидиоз у взрослых, который выявляется более чем в половине случаев у больных ХК. Заболевание чаще всего встречается среди молодых людей 16-35 лет (на этот период приходится 55% всех больных), ведущих активную сексуальную жизнь. Преимущественно протекает остро с односторонним поражением (в 65-85% случаев) и инкубационным периодом от 1 до 2 недель. Характерна выраженная гиперемия, инфильтрация и отек конъюнктивы (в ряде случаев – вплоть до хемоза) с отделяемым слизисто-гнойного характера, которое потом становится обильным и гнойным. Нередко имеется выраженный отек век, особенно верхнего, приводящий к блефароптозу и сужению глазной щели, часто определяется предущая лимфоаденопатия [6]. На 2-й неделе болезни на конъюнктиве нижнего свода (сначала в наружном секторе и далее по всему своду) и века наблюдается развитие крупных, рыхлых, нерезко контурированных, сероватых (непрозрачных) фолликулов, располагающихся рядами и позже сливающихся в виде валиков. При этом на верхнем веке нередко имеет место папиллярная гипертрофия конъюнктивы.

Пик своего развития заболевание достигает через 2-3 недели, причем фолликулы рассасываются длительно, иногда в течение нескольких месяцев (до полугода) и, как правило, в отличие от трахомы при выздоровлении исчезают бесследно. Правда, в единичных случаях в исходе заболевания все же могут сформироваться нежные рубцы на конъюнктиве век [7].

Следует указать, что ХК может, хотя и гораздо реже, протекать также в виде папиллярной формы (с развитием сосочковой гипертрофии конъюнктивы нижнего, но особенно верхнего века) и инфильтративной (характеризуется относительно невыраженным развитием инфильтрации и гиперемии конъюнктивы). Как раз последняя офтальмологами поликлиник часто диагностируется как конъюнктивит другой (вирусной, бактериальной и пр.) этиологии, в связи с чем длительное и неадекватное лечение нередко способствует переходу заболевания в хроническую форму. Кроме того, данная

форма ХК отличается склонностью к частым рецидивам – в 35% случаев, развитием осложнений и двусторонним поражением глаз – до 80% случаев [7, 8].

Хроническое течение фолликулярного ХК характеризуется более частым поражением обоих глаз (в 80% случаев), умеренно выраженными симптомами воспаления слизистой, длительным и упорным течением, развитием осложнений, распространением инфекционного процесса на другие оболочки глазного яблока и его придатков, склонностью к частым рецидивам. В более чем половине случаев при хронизации процесса (более 2 мес.) диагностируется поражение нижнего или чаще верхнего лимба (в виде его отека, инфильтрации и неоваскуляризации – образования сосудистого паннуса, что достаточно характерно).

Конъюнктивит при синдроме Рейтера начинается с явлений острого уретрита (его признаки обнаруживаются у 75% пациентов) преимущественно у молодых мужчин сексуально активного возраста, к которому через 6-10 дней присоединяются подострый двусторонний фолликулярный конъюнктивит со слизисто-гнойным отделяемым и небольшим отеком век, который в дальнейшем может исчезнуть под влиянием лечения или перейти в хроническую форму. Через 1-2 месяца более чем у 90% пациентов развивается олиго- или чаще полиартрит, причем процесс характеризуется асимметричным поражением крупных суставов нижних конечностей (чаще тазобедренных), затем воспалительный процесс поднимается выше, захватывая все новые суставы и позвоночник (спондилоартрит).

Считается, что спорадическая форма данного синдрома – мультифакторного (полиэтиологического) заболевания (положительного по HLA-B27), возникает как осложнение хламидиоза половых путей, а эпидемическая, которую часто называют постдизентерийной – как следствие кишечных инфекций, вызванных *Yersinia spp.*, *Campylobacter spp.* и *Shigella spp.* Указанные микроорганизмы участвуют в запуске аутоиммунных нарушений [5, 9].

При инфицировании хламидиями отмечается нарушение гумо-

рального и клеточного иммунитета, что значительно снижает эффективность антибиотикотерапии. Нарушения иммунного статуса у больных с ХК характеризуются временным вторичным иммунодефицитом по клеточному типу, сбоям фагоцитарного звена иммунитета, активацией лимфоцитов крови за счет изменения их фенотипа в сторону увеличения числа клеток, экспрессирующих поверхностные антигены HLA-DR, CD71+ и CD95+. При этом, осложненное течение заболевания ассоциируется с более высоким количеством CD95+ лимфоцитов и IL-4 в крови [10].

Клиника ХК у новорожденных проявляется фолликулярным поражением слизистой через 3-14 дней (пик заболевания чаще всего приходится на 3-й день, реже – через 2 недели) после рождения в виде слизисто-гнояного отделяемого и в более чем половине случаев осложняется системной хламидийной инфекцией (пневмонией, миокардитом, назофарингеальной инфекцией, отитом и др.). В исходе ХК новорожденных может быть чешуйчатый блефарит, стеноз слезно-носовых путей, иногда рубцевание конъюнктивы [11, 12]. Заболевание характеризуется торпидным, вялым течением, затяжным и рецидивирующим характером и поражением обоих глаз. Следует помнить, что риск развития ХК сохраняется до 2-12 недель после рождения. У детей более старшего возраста заболевание протекает с острым началом и тяжелым течением, нередко на фоне субфебрильной температуры и общего недомогания [13].

Сочетание ХК с вирусной или другой бактериальной инфекцией отмечается почти у каждого пятого больного. При этом, сочетание аденовирусной и хламидийной инфекции конъюнктивы является наиболее частым вариантом микст-инфекции глаз, в основном, это касается аденовирусного конъюнктивита (АВК). Часто (до 60% случаев) имеет место сочетание ХК с микоплазмозной инфекцией (подразделяется на два рода: *Mycoplasma* и *Ureaplasma*) вследствие распространенности урогенитального микоплазмоза, который почти в тре-

ти случаев сочетается с хламидиозом [5, 14]. К патогенным для человека из группы микоплазм относят *M. hominis*, *M. pneumoniae*, *M. incognitis*, *M. genitalium*, *U. urealyticum*. Следует иметь в виду этиологическую роль микоплазм в развитии вялотекущих хронических конъюнктивитов [9].

Кроме того, в последние годы отмечаются определенные изменения в клиническом течении данного заболевания, в частности, в виде существования большого числа стертых или атипичных форм данного заболевания. Наблюдается увеличение осложненных (например, с поражением роговицы и рецидивирующего характера заболевания – до 30%) и хронических форм ХК вследствие нерациональной терапии, в частности, кортикостероидами и противовирусными препаратами. Применение кортикостероидов приводит к затяжному течению ХК или к обострению заболевания, осложненному течению с развитием увеита, эписклерита и/или стромального кератита, а противовирусных препаратов (обычно после длительного применения мази ацикловира) – к рецидивирующему течению с кратковременными периодами ремиссии, развитию токсико-аллергического конъюнктивита и дерматита, а также воспалительных заболеваний век в виде чешуйчатого блефарита, рецидивирующих ячменей, халлазионов [5, 7].

В связи с вышесказанным, большое значение приобретает лабораторная диагностика ХК, результаты которой учитываются и анализируются обязательно в совокупности с данными клинической картины заболевания. В практической деятельности лабораторные методы диагностики ХК включают определение хламидий в соскобе с конъюнктивы (путем выявления в нем в острой стадии заболевания внутриклеточных включений – телец Провачека-Гальберштедтера), метод флюоресцирующих антител (МФА), полимеразную цепную реакцию (ПЦР, преимуществами ее являются высокая чувствительность, специфичность и быстрота проведения исследования). Выявление специфических антител класса IgM в серологических реакциях (иммуно-

ферментный анализ – ИФА) является маркером острой стадии, и они могут появляться вновь в период рецидива; появление антител IgG спустя 2-3 недели после начала заболевания может говорить о его прогрессировании или переходе в хроническую форму [15, 16]. Определенное диагностическое и прогностическое значение может иметь выявление антигенов гистосовместимости у больных хламидийной инфекцией. Так, антиген HLA-B14 ассоциируется с воспалительной и фолликулярной формами этого заболевания [17].

Ведущее значение имеют результаты ПЦР. По ее данным хламидийная этиология конъюнктивита (впрочем, это касается мико- и уреоплазм, аденовируса и др.) устанавливается значительно чаще, чем при использовании МФА. Причем при отрицательных результатах последнего применение ПЦР повышает эффективность лабораторной диагностики на 15%. Методом ПЦР в образцах соскоба с конъюнктивы больных ХК может обнаруживаться ДНК не только *Chl. trachomatis*, но также *Chl. psittaci* и *Chl. pneumoniae*, что говорит об их участии в развитии заболевания и объясняет неудачи в лечении, направленного только на *Chl. trachomatis*. [5, 16].

Следует помнить, что для диагностики ХК целесообразно использовать комбинацию нескольких, по крайней мере, двух методов. От правильной клинической диагностики офтальмохламидиоза во многом зависит назначение эффективного лечения и профилактика возможных осложнений. При дифференциальной диагностике ХК решающее значение остается за лабораторными методами исследования, материалом для которых являются соскоб с конъюнктивы, слезная жидкость и кровь больного.

Основными принципами лечения больных ХК является сочетание общего и местного применения современных эффективных антибиотиков с разным механизмом действия курсами (не менее 2) с целью одновременного подавления очагов как глазной (ХК), так и экстраокулярной (например, урогенитальной) ХИ. При установленном изме-

нении иммунного статуса пациентов (особенно при хроническом и персистирующем течении ХК) лечение необходимо дополнить применением иммунокорректоров (например, индуктора интерферона – циклоферона внутримышечно или перорально по схеме, а также тималина, Т-активина и т.п.) или стимуляторов В-клеточного звена иммунной системы (донорский иммуноглобулин, беталейкин) [4, 5, 18, 19].

Кроме этого, большое значение имеет своевременное начало лечения с включением в комплексную терапию дополнительных лекарственных средств: антигистаминных глазных (опатанол и пр.); слезозаместительных капель; ферментов (вобэнзим и т.п.), способствующих проникновению антибиотиков внутрь клетки; антигрибковых препаратов (нистатин, флюкостат) и средств, способствующих восстановлению нормальной микрофлоры кишечника (поскольку применение антибиотиков может вызвать кандидоз и дисбактериоз), а также гепатопротекторов (карсил, эссенциале форте и др.) и желчегонных средств (холагол, аллохол и пр.) Были разработаны алгоритмы местной комплексной терапии ХК [7, 18-21].

Тактика лечения больных, и это очень важно, должна определяться несколькими моментами: острой или хронической формой заболевания, возможными осложнениями, например, со стороны роговицы, слезных канальцев, склеры и пр.; наличием или отсутствием персистирующей инфекции без проявления клинических симптомов, но способной при определенных условиях к активации – развитию заболевания; наличием только глазной формы хламидийной инфекции (при вовлечении в процесс только органа зрения) или поражением одновременно и других органов и систем (урогенитального тракта, хламидиоза дыхательных путей, ЖКТ); применявшимся ранее лечением антибиотиками (к которым возбудитель может приобретать резистентность); характером нарушений иммунного статуса, чаще при хроническом хламидиозе, персистирующей форме инфекции. Если не учитывать эти данные, то лечение может оказаться неудач-

ным, даже при использовании самых активных антибиотиков [5, 18].

С целью терапии ХК применяются антибиотики, в основном, из группы фторхинолонов (ципрофлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, гатифлоксацин и т.д.) или макролидов (эритромицин, азитромицин, mideкамицин, кларитромицин, джозамицин и т.п.) [9, 22-25]. Доказана высокая эффективность использования комбинированных препаратов таких, как, например, колбиоцин (окситетрациклин, хлорамфеникол и колистин) и эубетал (+бетаметазон) [26, 27]. К слову сказать, местно кортикостероиды целесообразно включать в комплексное лечение не раньше, чем через 8-14 дней (в зависимости от клинической картины) после ее начала, причем длительность местной стероидной терапии (по убывающей схеме кратности инстилляций) не должна превышать 10-14 дней.

Необходимо также знать, что спирамицин и азитромицин разрешены к применению у беременных. У больных с нарушениями функции печени требуется осторожность при назначении макролидов (из этой группы единственным негепатотоксичным антибиотиком считается mideкамицин). Тетрациклины (тетрациклиновая мазь, доксициклин в табл.) для лечения ХК в настоящее время применяются редко. При лечении ХК не существует жестких схем и комбинаций местного и системного использования антибиотиков. Не надо забывать и о том, что у больных может быть смешанная инфекция (аденовирусная, микоплазмозная, гонококковая), требующая соответствующих корректировок в лечении [5].

Курс местной антибиотикотерапии ХК должен быть достаточно продолжительным, т.е. не менее 3 недель, а нередко, в зависимости от динамики клинической картины, он может продолжаться с небольшими перерывами (с переходом в это время на антисептики: окомистин, витабакт) до нескольких месяцев. При отсутствии отчетливого положительного эффекта от препарата при инстилляции 5-6 раз в день (за исключением азитромицина) в течение первой недели он должен быть заменен на антибиотик из другой

группы антибактериальных средств.

Курс системного применения антибиотиков при острых неосложненных формах ХК обычно составляет 10 дней, при хроническом рецидивирующем хламидиозе – не менее 2 недель. Исключением является азитромицин, который при неосложненном остром процессе назначается в течение 3 дней, а при осложненном или хроническом – в течение 5-6 дней [28, 29]. При этом не следует назначать антибиотики длительно и непрерывно (в течение более 1 мес.). Лечение короткими курсами с перерывами более физиологично, чем длительный и непрерывный прием антибиотиков, угнетающий иммунную систему организма, а также способствующий развитию дисбактериоза, кандидоза и других осложнений [5, 19].

В первый день лечения антибиотик обычно назначается в ударной (двойной) дозе. Затем, после интервала примерно в 7-10 дней, курс антибиотикотерапии необходимо повторить, используя препараты уже другого класса.

При сопутствующем уrogenитальном хламидиозе (или установленном хламидийном поражении ЖКТ или органов дыхания) лечение необходимо проводить совместно с дерматовенерологом, гинекологом или урологом, при необходимости – терапевтом, пульмонологом или гастроэнтерологом), причем одновременно обоим половым партнерам и по показаниям – других членов семьи.

Критерии клинического выздоровления (исчезновение отделяемого из конъюнктивальной полости, инфильтрации, фолликулов и т.п.) обязательно закрепляются контрольными лабораторными исследованиями, причем с применением, как минимум 2 перекрестных методов диагностики через 1-1,5 мес. после окончания лечения.

В профилактику ХК входят активное обследование на хламидийную инфекцию лиц, относящихся к группам риска, санация внеглазных ее очагов, соблюдение правил личной гигиены, хлорирования воды в бассейнах, адекватная дезинфекция офтальмологических инструментов и приборов, отсутствие беспор-

рядочных половых связей, применение соответствующих мер безопасности при половых контактах и т.д.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Можеренков В.П., Прокофьева Г.Д., Калачев И.И. Хламидийные поражения глаз (обзор литературы). Вестн. офтальмол. 1990; 6: 77-79.
2. Балашевич Л.И., Вахова Е.С., Майчук Ю.Ф. и др. Офтальмохламидиоз. СПб, 1998. 32 с.
3. Астахов Ю.С., Олисова И.А., Крылова Т.А. Хламидийные поражения органа зрения. Пособие для врачей. СПб, 2001. 15 с.
4. Бабушкин А.Э., Зайнутдинова Г.Х., Латыпова Э.А. Ципрофлоксацин в лечении офтальмохламидиоза. Пособие для врачей. Уфа, 2007. 18 с.
5. Бикбов М.М., Мальханов В.Б., Бабушкин А.Э. Конъюнктивиты: дифференциальная диагностика и лечение. М.: Апрель, 2015. 107 с.
6. Астахов Ю.С., Квасова М.Д., Крылова Т.А. К вопросу о диагностике хламидийных конъюнктивитов. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2001; 1: 21.
7. Латыпова Э.А. Клинические особенности, диагностика и лечение осложненных форм хламидийного конъюнктивита: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Уфа, 2000.
8. Бабушкин А.Э., Латыпова Э.А., Грипась И.А. О хламидийных заболеваниях глаз у взрослых. Актуальные проблемы инфекционной патологии глаз. Уфа; 1999: 14-16.
9. Бойко Э.В., Позняк А.Л., Агеев В.С., Сидорчук С.Н., Хлопунова О.В. Офтальмохламидиоз у лиц молодого возраста: этиология, патогенез, клинические формы, диагностика. Вестн. офтальмол. 2008; 1: 50-53.
10. Бикбов М.М., Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Цитокины в клинической офтальмологии. Уфа, 2008. 152 с.
11. Тарасова Л.Н. Конъюнктивиты хламидийной этиологии урогенитального происхождения у детей: Автореф. ... докт. мед. наук. Ашхабад, 1985.
12. Малкова Е.М., Гавалов С.М., Гришасева О.Н. Хламидийная инфекция у новорожденных детей. / Под ред. С.М. Гавалова. Кольцово, 2004. 48 с.
13. Ченцова О.Б., Межевова И.Ю. Новые клинические формы и диагностика офтальмохламидиоза. Вестник офтальмологии. 2003; 5: 76-80.
14. Дерезинова М.А., Бабушкин А.Э., Грипась И.А. и др. К вопросу о конъюнктивитах микоплазмозной и смешанной (хламидийно-микоплазмозной) этиологии. Актуальные проблемы воспалительных заболеваний глаз. М.; 2001: 89-90.
15. Шевчук Н.Е., Мальханов В.Б. Диагностика и лечение хламидийных конъюнктивитов. Сб. науч. тр. «Восток-Запад». Уфа; 2011: 357.
16. Yip P.P., Chan W.H., Yip K.T. et al. The use of polymerase chain reaction assay versus conventional methods in detecting neonatal chlamydial conjunctivitis. J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus. 2008;45(4): 234-239.
17. Abbas M., Bobo L.D., Hsieh Y.H. et al. Human leukocyte antigen (HLA)-B, DRB1, and DQB1 allotypes associated with disease and protection of trachoma-endemic villagers. Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 2009;50(4): 1734-1738.
18. Мальханов В.Б. и др. Антибиотикотерапия хламидийной инфекции глаз. Пособие для врачей. Уфа, 2003. 15 с.
19. Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С. Современная терапия хламидийных конъюнктивитов. Рефракционная хирургия и офтальмология. 2009; 9(2):43-44.
20. Бойко Э.В., Черныш В.Ф., Позняк А.Л., Агеев В.С. О роли хламидийной инфекции в развитии синдрома сухого глаза. Вестник офтальмологии. 2008;4: 16-19.
21. Прозорная Л.П. Синдром «сухого глаза» как результат хронических воспалительных заболеваний века и конъюнктивы. Современные проблемы офтальмологии. СПб; 2007: 250-253.
22. Астахов Ю.С., Олисова И.А., Логинов Г.Н. Первый опыт использования Флоксала для лечения хламидийного конъюнктивита. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2002; 4: 188-189.
23. Грипась И.А., Мальханов В.Б., Бабушкин А.Э. Результаты применения ломефлоксацина в комплексном лечении хламидийного конъюнктивита. Сб. науч. тр. Уфа; 2001: 191-194.
24. Егоров В.В., Савченко Н.В., Барбанова Г.И. и др. Эффективность применения глазных капель «Офтаквикс» в лечении инфекционных конъюнктивитов. РМЖ. Клиническая офтальмология. 2008; 2: 54-58.
25. Каменских Т.Г., Сумарокова Е.С., Колбенева И.О. и др. Применение глазных капель 0,5% левофлоксацина в лечении инфекционных заболеваний конъюнктивы и роговицы. Офтальмологические ведомости. 2008; 1(2): 49-53.
26. Сумарокова Е.С., Каменских Т.Г. Применение препаратов «Колбиоцин» и «Полинадим» в лечении хламидийных конъюнктивитов, осложненных лекарственной аллергией. РМЖ. 2008; 2: 74-79.
27. Майчук Ю.Ф., Вахова Е.С. Глазные мази «Эубетал» и «Колбиоцин» в лечении хламидийных конъюнктивитов. Вестн. офтальмол. 1998; 2: 32-34.
28. Lee S., Alemayehu W., Melese M. et al. Chlamydia on children and flies after mass antibiotic treatment for trachoma. Am. J. Trop. Med. Hyg. 2007. 76(1): 129-131.
29. Chen Y.M., Hu F.R., Hou Y.C. Effect of oral azithromycin in the treatment of chlamydial conjunctivitis. Eye (Lond). 2010; 24(6): 985-989.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-107-110>

## Случай задней ишемической нейропатии у пациентки с рассеянным склерозом

Т.Н. Киселева<sup>1</sup>, Е.К. Елисева<sup>1</sup>, М.Н.Захарова<sup>2</sup><sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр глазных болезней «МНИИ ГБ им. Гельмгольца» Минздрава России;<sup>2</sup>ФГБУ «Научный центр неврологии» Минобрнауки России

### РЕФЕРАТ

В статье представлен клинический случай задней ишемической оптической нейропатии (ЗИОН) у пациентки 41 года с установленным диагнозом рассеянного склероза (РС) и длительной ремиссией заболевания в течение 19 лет. После обращения с жалобами на резкое одностороннее снижение зрения пациентке было проведено комплексное клинично-инструментальное обследование, включающее В-сканирование орбиты, цветное дуплексное сканирование (ЦДС) сосудов глаза и магистральных артерий головы и шеи, магнитно-резонансную томографию (МРТ), в результате которого обнаружен кри-

тический стеноз внутренней сонной артерии вследствие ее диссекции на стороне пораженного глаза. Результаты ультразвуковой диагностики и МРТ позволили исключить демиелинизирующий ретробульбарный неврит (РБН) и определить признаки нарушения кровообращения в сосудах орбитальной части зрительного нерва. Для дифференциальной диагностики ЗИОН и РБН необходимо проведение исследования кровотока в магистральных сосудах головы и орбитальных артериях.

**Ключевые слова:** задняя ишемическая оптическая нейропатия, рассеянный склероз, ретробульбарный неврит, цветное дуплексное сканирование, внутренняя сонная артерия. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:107–110.

### ABSTRACT

#### The case of posterior ischemic optic neuropathy in patient with multiple sclerosis

T.N.Kiseleva<sup>1</sup>, E.K. Eliseeva<sup>1</sup>, M.N. Zakharova<sup>2</sup><sup>1</sup> Helmholtz National Medical Research Center of Eye Diseases<sup>2</sup>Research Center of Neurology

A case of posterior ischemic optic neuropathy (PION) in a 41-year-old woman with 19 years remission of multiple sclerosis presented. She had complaints of acute unilateral loss of vision and underwent complex clinical and instrumental examination including B-scan of orbit, color duplex sonography (CDS) of orbital vessels and brachiocephalic arteries, magnetic resonance imaging (MRI). The significant stenosis of internal carotid artery due to its dissection was detected on the affected eye side.

The results of ultrasound examinations and MRI excluded demyelinating retrobulbar neuritis (RBN) and determined the signs of blood flow impairment in vessels of orbital part of the optic nerve. Differential diagnostics of PION and RBN required the investigations of blood flow in orbital vessels and brachiocephalic arteries.

**Key words:** posterior ischemic optic neuropathy, multiple sclerosis, retrobulbar neuritis, color duplex sonography, internal carotid artery. ■

Point of View. East – West. 2021;1:107–110.

**П**оражение зрительного нерва (ЗН) – одна из часто встречающихся патологий в клинической офтальмологической практике, составляющая 12% случаев инвалидности по зрению в РФ, из них 22% – лица молодого трудоспособного возраста [1]. В структуре заболеваний ЗН частота встречаемости невритов ЗН составляет 41,1%, ишемической оптической нейропатии – 59,9% [2].

Известно, что у молодых пациентов в 30–40% случаев патологии ЗН диагностируется ретробульбарный неврит (РБН), который чаще всего наблюдается при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы и, в частности – при рассеянном склерозе (РС) [3]. Последний представляет собой прогрессирующее воспалительно-дегенеративное заболевание центральной нервной системы, приводящее к

повреждению миелиновой оболочки, олигодендроцитов и аксонов, и возникающее преимущественно у людей в возрасте от 20 до 40 лет [4]. В последние годы многие специалисты неврологи и офтальмологи отмечают расширение возрастных границ этого заболевания: РС встречается у лиц старше 45–50 лет [5–7].

Задняя ишемическая оптическая нейропатия (ЗИОН) – редко встречающаяся патология ЗН (в 4% слу-

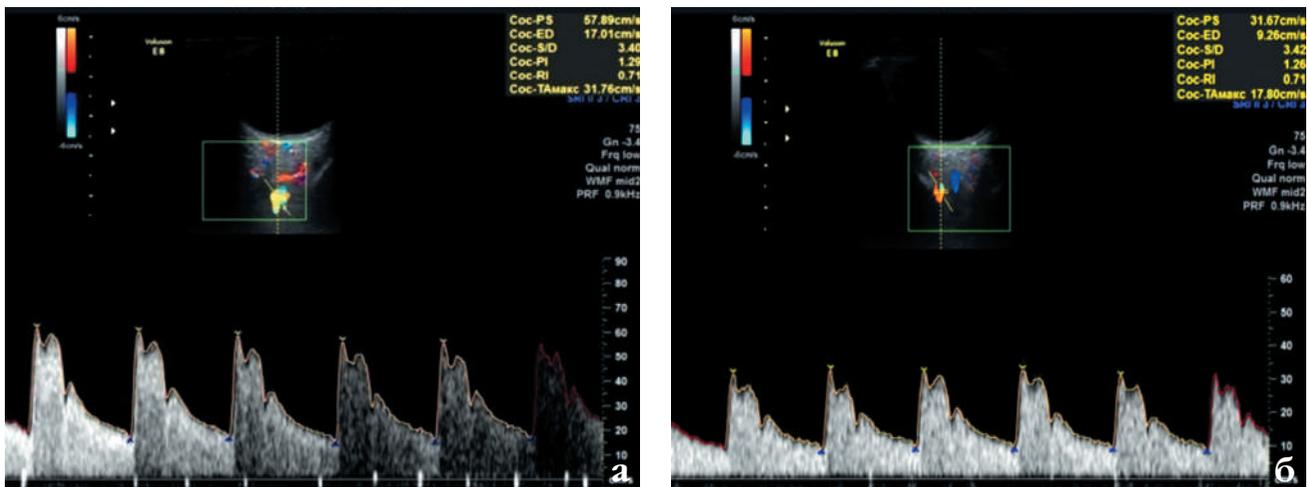


Рис. 1. Спектр кровотока в ГА у пациента с задней ишемической оптической нейропатией (а – парный здоровый глаз; б – пораженный глаз)

чаев), которая поражает в основном людей старше 50 лет [8]. Однако по данным S.S. Naureh [8], в 11% случаев ЗИОН диагностируется у пациентов и в возрасте от 40 до 50 лет. Следовательно, если жалобы на резкое одностороннее снижение зрения и боли за глазом предъявляет пациент в возрасте 40-50 лет, а офтальмолог при этом не видит на глазном дне какой либо патологии, возникает проблема локализации патологического процесса и верификации этиологии заболевания. Как правило, дифференциальная диагностика проводится между РБН и ЗИОН. Наличие в анамнезе РС и характерных признаков поражения ЗН не может исключать другие патогенетические факторы повреждения, например, токсическое повреждение, различные инфекции, ишемия и т.д.

Стандартное офтальмологическое обследование, включающее визометрию, офтальмоскопию и компьютерную периметрию, а также высокотехнологичные методы исследования (электрофизиологические методы и оптическую когерентную томографию), не всегда дают представление о степени и этиологии изменений ЗН. Лечение и визуальный прогноз при этих двух заболеваниях различные. Именно поэтому важна ранняя дифференциальная диагностика при помощи современных и доступных высокоинформативных методов исследования. К таким методам относится ультразвуковое ис-

следование (УЗИ) глаза и орбиты с использованием режима цветового дуплексного сканирования (ЦДС).

Представляем собственное клиническое наблюдение ишемического поражения зрительного нерва при рассеянном склерозе.

Пациентка В. (41 год) обратилась в ФГБУ НМИЦ ГБ им. Гельмгольца с жалобами на резкое (в течение суток) снижение зрения на левом глазу. По данным анамнеза диагноз РС был установлен в возрасте 19 лет. Лечение по поводу демиелинизирующего заболевания ЦНС не проводилось, поскольку эпизодов обострения РС не отмечалось (длительная ремиссия). Офтальмологическое обследование, проведенное за 6 месяцев до момента обращения пациентки с жалобами, показало высокую остроту зрения обоих глаз – 1,0 и отсутствие изменений полей зрения. На МРТ головного мозга обнаружены демиелинизирующие очаги, не накапливающие контраст (неактивные очаги).

На момент осмотра: острота зрения правого глаза – 1,0, левого – движение руки у лица. Внутриглазное давление по результатам тонометрии составляло на правом глазу – 11 мм рт. ст., на левом – 10. При биомикроскопии обоих глаз передний отрезок без видимых изменений, хрусталик и стекловидное тело прозрачные.

Проведение компьютерной периметрии в результате низкого зрения на левом глазу не представля-

лось возможным. При офтальмо-скопическом исследовании на глазном дне обоих глаз не выявлено патологических изменений. Зафиксирован бледно-розовый диск ЗН, границы его четкие, в макулярной области и на периферии патологических изменений не обнаружено. Вены и артерии сетчатки нормального калибра.

По данным ультразвукового исследования глаза и орбиты эхографических признаков поражения ЗН не выявлено. Толщина ЗН без оболочек на обоих глазах составила 2,7 мм; с оболочками: на правом глазу – 4,7 мм, на левом – 4,6 мм. Это соответствовало нормативным параметрам и свидетельствовало об отсутствии заболеваний ЗН, которые приводят к изменениям его ретробульбарной части (неврит, опухоли и т.д.).

Исследование гемодинамики в сосудах ретробульбарного пространства с помощью цветового дуплексного сканирования (ЦДС) в режиме цветового доплеровского картирования и импульсной доплерографии показало отсутствие изменений кровотока в глазной артерии (ГА) и центральной артерии сетчатки (ЦАС) на правом глазу и признаки выраженного дефицита кровотока в ГА и ЦАС – на левом (рис. 1 а, б и рис. 2 а, б).

Показатели максимальной систолической скорости (Vsyst) и конечной диастолической скорости кро-

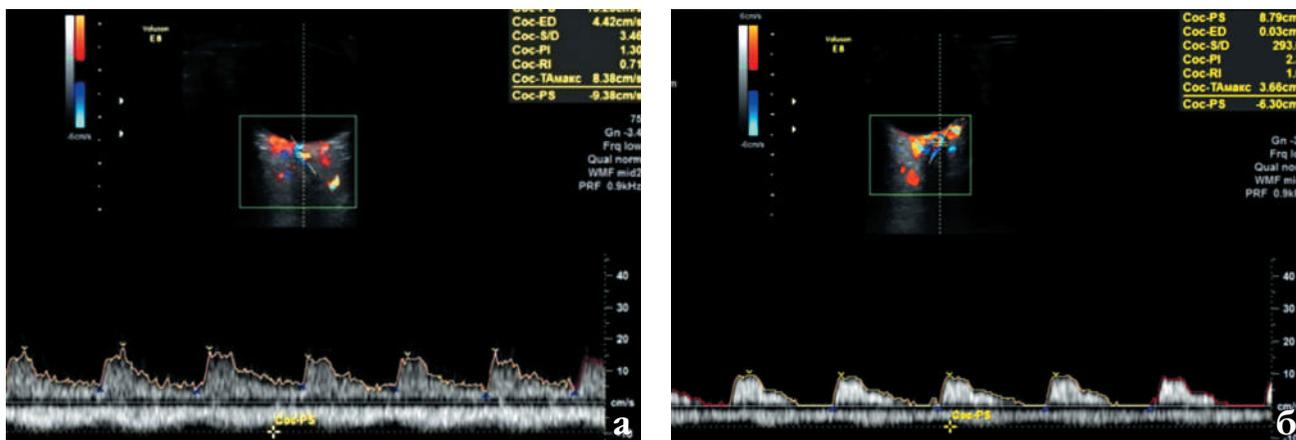


Рис. 2. Спектр кровотока в ЦАС у пациента с задней ишемической оптической нейропатией (а – парный здоровый глаз; б – пораженный глаз)

Таблица 1

**Показатели гемодинамики в ретробульбарных сосудах**

Сосуд	Показатели	Правый глаз	Левый глаз
Глазная артерия	Vsyst (см/с)	57,89	31,67
	Vdiast(см/с)	17,01	9,26
	RI	0,71	0,71
Центральная артерия сетчатки	Vsyst(см/с)	15,28	8,79
	Vdiast(см/с)	4,42	0,03
	RI	0,71	1,0

вотока (Vdiast) в ГА оказались на 40% ниже таковых на парном глазу, регистрировалось значительное снижение скорости кровотока (Vsyst и Vdiast) и увеличение вазорезистентности в ЦАС пораженного глаза в сравнении с парным здоровым глазом (табл. 1).

Дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий позволило определить наличие критического стеноза (более 70%) ипсилатеральной внутренней сонной артерии (ВСА) вследствие ее диссекции, что было подтверждено с помощью МРТ в режиме ангиографии и субтракционной дигитальной ангиографии (рис. 3 а, б).

На основании результатов комплексного клинично-инструментального обследования пациентке был

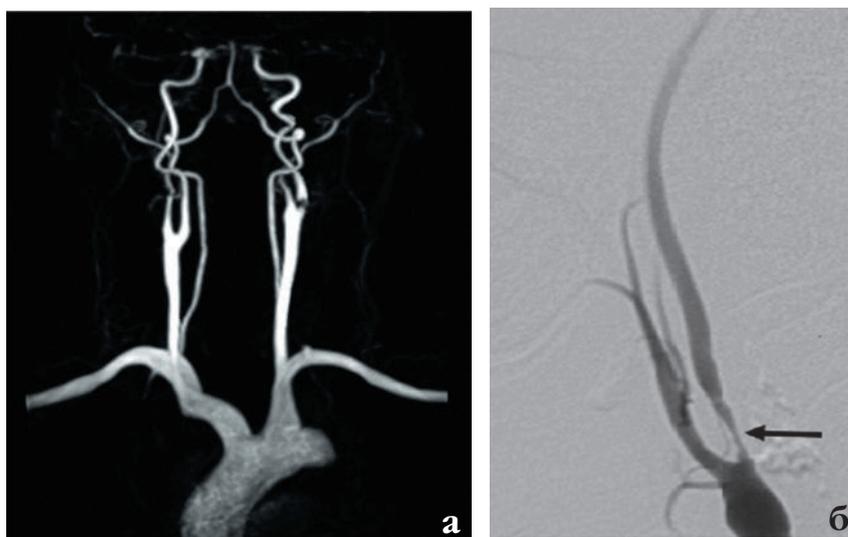


Рис. 3. МРТ в режиме ангиографии (а) и субтракционная дигитальная ангиография (б): диссекция с формированием критического стеноза гомолатеральной внутренней сонной артерии

установлен диагноз – ЗИОН левого глаза. Больная была направлена в Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко для дальнейшего обследования и лечения.

Таким образом, дифференциальная диагностика РБН при РС и ЗИОН представляет значительные трудности у пациентов в возрасте от 40 до 50 лет при отсутствии клинической картины на глазном дне. Комплексное ультразвуковое исследование (В-режим, ЦДС) дает возможность определить состояние орбитальной части зрительного нерва и оценить состояние кровотока в ретробульбарных сосудах у пациентов с поражением ЗН. Выявление признаков гипоперфузии зрительного нерва и гемодинамически значи-

мых поражений магистральных сосудов головы и шеи позволяет своевременно диагностировать ишемию зрительного нерва для определения дальнейшей тактики лечения пациента и предотвращения серьезных сосудистых осложнений.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Нероев В.В. Инвалидность по зрению в Российской Федерации. Российский офтальмологический конгресс «Белые ночи»: тез. докл., СПб; 2007: 28-30.
2. Курицына О.А., Рыкун В.С., Пеутина Н.В. Использование современных комплексных ультразвуковых исследований в диагностике поражений зрительного нерва. Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002; 18: 307.
3. Переседова А.В., Стойда Н.И., Аскарова Л.Ш. и др. Результаты исследования

Авонкса при рассеянном склерозе. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010; 4(3): 20–24.

4. Lassmann H., Bruck W., Lucchinetti C.F. The immunopathology of multiple sclerosis: an overview. Brain. Pathol. 2007; 17: 210-218.

5. Dument D.A., Cader M.Z., Willer C.J. et al. A multigenerational family with multiple sclerosis. Brain. Pathol. 2002; 125(7): 1474-1482.

6. Столяров И.Д., Бойко А.Н. Рассеянный склероз: диагностика, лечение, специалисты. СПб: Эльби-СПб. 2008: 120-150.

7. Елисеева Е.К., Нероев В.В., Зуева М.В. и др. Оптический неврит на фоне рассеянного склероза (обзор литературы и результаты собственных исследований). Точка зрения «Восток – Запад». 2018; (2): 112-116.

8. Hayreh S.S. Ischemic optic neuropathies—where are we now? Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology. 2013; 251(8): 1873-1884.

DOI: <https://doi.org/10.25276/2410-1257-2021-1-111-114>

## Кератит, индуцированный применением мягкой контактной линзы

Э.Л. Усубов, Ю.А. Русакова, Э.М. Рахимова

ГБУ «Уфимский НИИ глазных болезней АН РБ», Уфа

### РЕФЕРАТ

Представленный клинический случай демонстрирует, что неправильное использование мягких контактных линз может привести к серьезным изменениям в роговице с последующим длительным лечением, которое, в свою очередь, может оказаться низкоэффектив-

ным из-за развившейся антибиотикорезистентности. В таких случаях применение ультрафиолетового кросслинкинга обеспечивает дополнительное антибактериальное действие и в конечном итоге позволяет разрешить воспалительный процесс.

**Ключевые слова:** кератит, мягкая контактная линза, кросслинлинг. ■

Точка зрения. Восток – Запад. 2021;1:111–114.

### ABSTRACT

#### Keratitis induced by soft contact lens

E.L. Usubov, I.A. Rusakova, E.M. Rakhimova

Ufa Eye Research Institute, Ufa

A clinical case demonstrates that improper use of soft contact lenses can induce serious changes in the cornea, followed by long-term treatment, which in turn may be ineffective due to the developed antibiotic resistance. In similar cases, the use of UV crosslinking provides an

additional antimicrobial effect, which ultimately allows the inflammatory process to be resolved.

**Key words:** keratitis, soft contact lens, crosslinking. ■

Point of View. East – West. 2021;1:111–114.

Распространенным методом коррекции аметропий являются контактные линзы (КЛ). Данный метод обладает рядом преимуществ, однако, в 3–20% случаев может вызывать патологические изменения в переднем отрезке глаза из-за непосредственного контакта с роговицей и конъюнктивой. Осложнения контактной коррекции чаще всего связаны с механическими повреждениями (микротравматизация роговицы и конъюнктивы); возникающей гипоксией (отек и васкуляризация роговицы); токсикоаллергическими реакциями (папиллярный конъюнктивит) и воспалительно-инфекционными заболеваниями (стерильные инфильтраты роговицы, микробные кератиты) [1, 2].

По данным разных авторов, от 9 до 40% всех бактериальных кератитов связано с ношением КЛ [3–5] и

риск их развития увеличивается еще в 5 раз при ночном режиме использования КЛ [6]. Другие авторы указывают, что пользователи контактных линз в 60 раз чаще подвержены развитию осложнений, связанных чаще всего с бактериальной, реже – с вирусной флорой [6, 7]. С бактериальной флорой связаны около 90% инфекционных поражений роговицы у пользователей КЛ. Наиболее распространенными возбудителями являются *Pseudomonas*, *Klebsiella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus* spp [8, 9]. Микроорганизмы способны оставаться на поверхности линзы долгое время и не подвергаться воздействию специальных растворов. Особенно это актуально для КЛ многократного использования. Поверхность КЛ становится неровной, покрывается белковыми и муциновыми отложениями, поэтому риск бак-

териальной адгезии и инфицирования при ношении КЛ пролонгированного использования выше [10]. В среднем частота таких осложнений составляет 0,02–0,2% среди носителей КЛ и остается стабильной на протяжении многих лет.

P. Morgan отмечал, что только 23% всех носителей КЛ соблюдают большинство требований их использования, но только 3% из них соблюдают неукоснительно все правила [5]. Факторами, способствующими инфицированию КЛ, являются загрязнение контейнера для их хранения, ношение линз дольше предписанного срока и оставление на глазах во время сна, использование водопроводной воды вместо дезинфицирующего раствора для хранения и др. [9].

Своевременная профилактика инфекционных поражений роговицы, ассоциированных с ношением



Рис. 1. Биомикроскопия правого глаза: очаговые буллезные изменения эпителия

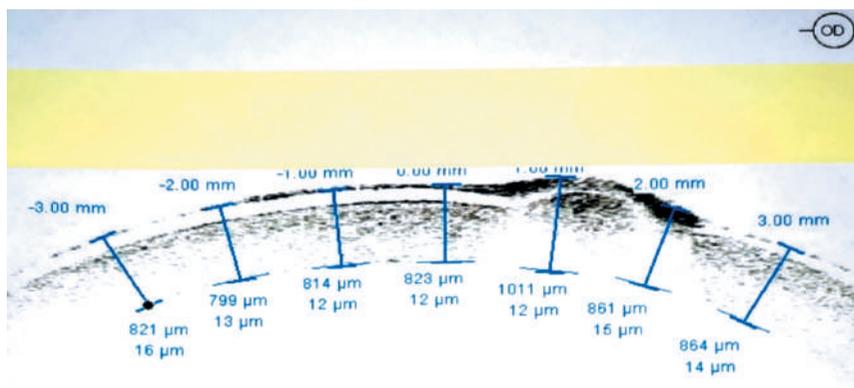


Рис. 2. Оптическая когерентная томография роговицы с МКЛ



Рис. 3. Биомикроскопия правого глаза после УФ-кросслинкинга: эпителизация роговицы завершена. Псевдохейз

КЛ, не перестает быть актуальной, т.к. около 140 млн людей во всем мире используют контактные линзы для коррекции нарушений рефракции [8] и, следовательно, имеют риски поражения роговицы. Однако, повреждение роговицы может быть вызвано не только инфекционным агентом, но травматическим повреждением, вызванным ношением КЛ. В данной статье мы представ-

ляем клинический случай неадекватного подхода в лечении кератита неясной этиологии, вызванного ношением КЛ.

В Уфимский НИИ глазных болезней обратился пациент Г., 25 лет, с жалобами на покраснение правого глаза в течение последних 5 месяцев, светобоязнь, слезотечение, низкое зрение, периодические боли в глазу. Ранее он наблюдался и получал лечение по месту жительства с диагнозом: OD – кератит неясной этиологии; OU – гиперметропия высокой степени, амблиопия слабой степени. Пациент до момента обращения в институт получал длительную антибактериальную и слезозаместительную терапию, но незначительные периоды улучшения состояния глаза сменялись затяжным обострением процесса.

При первом обращении и внимательном объективном осмотре правого глаза у пациента определялись смешанная конъюнктивальная инъекция и наличие мягкой контактной

линзы (МКЛ) на поверхности глаза с плотной адгезией. Имелся незначительный отек роговицы с наличием отдельных везикул различного размера в параоптической зоне (рис. 1 а, б). Передняя камера средней глубины, влага ее прозрачная, радужка с четким рельефом, хрусталик прозрачный, глубже лежащие среды без особенностей. Острота зрения правого глаза – 0,1, не корригирует, левого – 0,4, с коррекцией sph +6,5D=0,6.

При исследовании методом ОСТ на поверхности глазного яблока визуализировалась мягкая контактная линза с наличием локального буллезного очага в области эпителия. По данным ОСТ толщина роговицы была увеличена до 640 мкм, при этом суммарная толщина с МКЛ в центре составила 823 мкм (рис. 2).

Учитывая, что пациент длительное время получал antimicrobial терапию без достижения долговременной ремиссии, было рекомендовано проведение УФ-кросслинкинга (РАСК-СХЛ).

Техника операции. Интраоперационно при выполнении кросслинкинга была удалена МКЛ, проведена частичная дезэпителизация со вскрытием везикул. В 2 точках под везикулами было выявлено локальное помутнение с уплотнением боуменовой мембраны. С целью дегидратации в ходе выполнения кросслинкинга применялся фотосенсибилизатор «Декстралинк», содержащий 20% декстран, обладающий выраженными осмотическими свойствами. Кросслинкинг проводили в акселерированном режиме с мощностью 9 мВт/см<sup>2</sup> в течение 10 минут. После процедуры на роговицу была наложена временная бандажная МКЛ, которая была удалена через 2 дня после операции.

В послеоперационном периоде эпителизация завершилась на 6 день с наличием незначительного псевдохейза (рис. 3). На фоне местной антибактериальной и стероидной терапии признаки воспаления были нивелированы, инфильтраты быстро рассосались.

При контрольном осмотре глаз был спокоен, роговица прозрачная, передняя камера средней глубины, влага прозрачная, радужка с четким рельефом, хрусталик прозрач-

ный, глубже лежащие среды без особенностей. Острота зрения правого глаза составила 0,4, с коррекцией +7,0Д=0,6.

Таким образом, ношение КЛ значительно увеличивает риск глазных осложнений, в частности, микробного кератита, который является наиболее серьезным осложнением, приводящим к снижению зрения, и включает в себя бактериальный кератит, грибковый и акантамебный кератиты [11].

Первое крупное эпидемиологическое исследование микробного кератита, связанного с контактными линзами, было опубликовано в 1989 году. Установлено, что уровень заболеваемости микробными кератитами среди лиц, повседневно носящих линзы, составил 4,1 на 10 000 человек в год [12].

По сравнению с повседневным ношением, использование мягких контактных линз в ночное время (расширенное ношение) связано с более высоким риском МК. Было показано, что длительное ношение (без снятия линзы), независимо от типа материала, является основным фактором инфекции роговицы с ежегодной заболеваемостью примерно 20 на 10 000 человек [13, 14].

Согласно предпочтительным методикам лечения БК, рекомендуемым Американской академией офтальмологии (ААО) в 2013 г., культивирование необходимо проводить только для глубоких больших атипичных язв, имеющих сомнительный анамнез и при резистентности лечению на начальном этапе [15].

Микробный кератит, связанный с контактными линзами, является тяжелым заболеванием с высоким риском потери зрения, требующим срочного лечения, чтобы избежать осложнений [16-19]. Он поражает примерно 5 человек из 10 000 [20]. Ночное ношение контактных линз – самый распространенный фактор риска в развитых странах [21]. Учитывая большое количество пользователей контактных линз, микробные кератиты и другие более редкие поражения роговицы имеют серьезные последствия с высоким риском инвалидизации. Хотя введение силикон-гидрогелей позволило снизить уровень гипоксии роговицы, частота язв роговицы резко не уменьшилась [22].

С другой стороны, проблемой является высокая резистентность микрофлоры к применяемым препаратам, особенно при длительном их назначении. Это также относится к кератитам, вызванным простейшими (акантамебный кератит), который имеет длительное и резистентное к стандартному лечению течение [23].

На современном этапе многообещающим в лечении резистентных кератитов представляется кросслинкинг роговицы – PASC-CXL. Кросслинкинг использовался для лечения начинающегося бактериального кератита в качестве терапии первой линии без дополнительных антибиотиков с положительными результатами для большинства пациентов. Для этой цели используется оригинальный «Дрезденский протокол». Модификации этого протокола могут повысить эффективность этого метода в конкретных клинических ситуациях, касающихся определенных типов патогенов [24].

Представленный нами клинический пример показал, что длительное и неконтролируемое ношение КЛ вызвало механическое, а затем и инфекционное поражение роговицы. Следует отметить, что проведенное микробиологическое исследование не выявило какую-либо патогенную микрофлору, что могло быть связано с длительным применением антибактериальных и асептических капель. Наличие линзы на поверхности глаза на протяжении длительного периода, вероятно, и обусловило осложненное течение воспалительного процесса, а применение антимикробных капель могло вызвать резистентность микрофлоры конъюнктивальной полости. Применение УФ-кросслинкинга в качестве метода лечения обеспечило дополнительный антимикробный эффект и, наряду с удалением контактной линзы, в конечном итоге позволило обеспечить эпителизацию роговицы и купировать воспалительный процесс.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Татаренко И.Г., Степанов В.К., Поздышева Т.А. и др. К вопросу о причинах развития и результатах лечения микробных кератитов, ассоциированных с ноше-

нием контактных линз. Сб. науч. тр. «Ерошевские чтения». Самара; 2012: 277-281.

2. Morgan F. Compliance and contact lens. 37 ECLSO congress: thesis of lecture. P. 18.

3. Stapleton F, Keay L, Jalbert I, Cole N. The epidemiology of contact lens related infiltrates. *Optom. Vis. Sci.* 2007; 84(4): 257-272.

4. Keay L, Edwards K, Naduvilath T, Forde K, Stapleton F. Factors affecting the morbidity of contact lens-related microbial keratitis: a population study. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2006; 47(10): 4302-4308.

5. Обрубов А.С., Слонимский А.Ю. Кератиты и гнойные язвы роговицы при контактной коррекции. *Вестник офтальмологии.* 2018; 4: 17-18.

6. Дрожжина Г.И., Иванова О.Н., Остафьевский В.Л. и др. Тяжелые инфекционные процессы роговицы, индуцированные ношением контактных линз. *Офтальмологический журнал.* 2016; 6 (473): 38-44.

7. Morgan P.B. Contact lens compliance and reducing the risk of keratitis. *Optician.* 2007; 234: 20-25.

8. Madhu D., Phaniendra A., Sudharshan S.J. Microbial Keratitis in Contact Lens Wearers. *JSM Ophthalmology.* 2015; 4(1): 1036-1048.

9. Дроздова Е.А., Тимошевская Е.И. Бактериальные поражения роговицы, ассоциированные с ношением мягких контактных линз: особенности клинического течения и исходы. *Отражение.* 2017; 1(4): 12-14.

10. Каспарова Е.А. Гнойные язвы роговицы: этиология, патогенез, классификация. *Вестник офтальмологии.* 2015; 131(5): 87-89.

11. Dart J.K., Stapleton F, Minassian D. Contact lenses and other risk factors in microbial keratitis. *Lancet.* 1991; 338(8768): 650-653.

12. Poggio E.C., Glynn R.J., Schein O.D. et al. The incidence of ulcerative keratitis among users of daily-wear and extended-wear soft contact lenses. *N. Engl. J. Med.* 1989; 321(12): 779-783.

13. Stapleton F, Keay L, Edwards K. et al. The incidence of contact lens-related microbial keratitis in Australia. *Ophthalmology.* 2008; 115(10): 1655-1662.

14. Dart J.K., Radford C.F., Minassian D. et al. Risk factors for microbial keratitis with contemporary contact lenses: a case-control study. *Ophthalmology.* 2008; 115(10): 1647-1654.

15. American Academy of Ophthalmology Cornea/External Disease Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Bacterial Keratitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2013. Available from: <http://www.aaopt.org/ppp>. Accessed November 18, 2015.

16. Al-Yousuf N. Microbial keratitis in kingdom of Bahrain: clinical and microbiology study. *Middle East. Afr. J. Ophthalmol.* 2009; 16: 3-7.

17. Musa F, Tailor R., Gao A. et al. Contact lens-related microbial keratitis in deployed British military personnel. *Br. J. Ophthalmol.* 2010; 94: 988-993.

18. American Academy of Ophthalmology Cornea/external disease panel. Preferred Practice Patterns Guidelines. Bacterial keratitis. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2008. Available at: <http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP>.

19. Ahn M., Yoon K.C., Ryu S.K. et al. Clinical aspects and prognosis of mixed microbial (bacterial and fungal) keratitis. *Cornea*. 2011; 30: 409-413.

20. Jeng B.H., Gritz D.C., Kumar A.B. et al. Epidemiology of ulcerative keratitis in Northern California. *Arch. Ophthalmol*. 2010; 128: 1022-1028.

21. Musa F., Tailor R., Gao A. et al. Contact lens-related microbial keratitis in deployed British military personnel. *Br. J. Ophthalmol*. 2010; 94: 988-993.

22. Fleiszig S.M., The Glenn A. Fry award lecture 2005. The pathogenesis of contact

lens-related keratitis. *Optom. Vis. Sci*. 2006; 83: 866-873.

23. Бикбов М.М., Суркова В.К., Усубов Э.Л., Никитин Н.А., Акантамебный кератит и результаты его лечения: клинические случаи. *Офтальмология*. 2015;12 (4): 80-83.

24. Hafezi F, Tibbani D., Rychos O. PAK-CXL: Corneal Cross-linking for Treatment of Infectious Keratitis. *Journal of Ophthalmic & Vision Research*. 2015; 10(1): 77.



## Уважаемые коллеги!

Вы можете подписаться на журнал  
«Точка зрения. Восток-Запад»  
в любом почтовом отделении вашего города

Индекс: ПИ147  
Журнал выходит 2 раза в полугодие.



## УФИМСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ ГЛАЗНЫХ БОЛЕЗНЕЙ

приглашает врачей-офтальмологов на циклы повышения квалификации в 2021 году



### Цикл общего усовершенствования (144 ч.)

01.02.2021 - 27.02.2021 - Офтальмология

22.03.2021 - 17.04.2021 - Офтальмология (детство)

13.09.2021 - 09.10.2021 - Офтальмология

### Цикл тематического усовершенствования

«Хирургическое лечение заболеваний хрусталика.  
Факоемульсификация катаракты. WETLAB» (72 ч.)

01.02.2021 - 12.02.2021

22.03.2021 - 02.04.2021

27.09.2021 - 08.10.2021

15.11.2021 - 26.11.2021

Дополнительные профессиональные программы повышения квалификации «Кросслинкинг роговицы», «Трансканаликулярная лазерная эндоскопическая дакриоцисториностомия», «Лазерные методы лечения в офтальмологии», «Диагностика и антивазопролиферативная терапия макулярной патологии», «Аллергические заболевания глаз. Клиника, диагностика и лечение», «Герпетические заболевания глаз. Клиника, диагностика и лечение» по программе непрерывного медицинского образования ([www.edu.rosminzdrav.ru](http://www.edu.rosminzdrav.ru)).

### Обучение на рабочем месте

Микрохирургия в офтальмологии (катаракта, глаукома, травмы органа зрения)

Лазерные методы лечения в офтальмологии

**Кросслинкинг роговицы**

**Имплантация интрастромальных роговичных сегментов, интрастромальных роговичных колец MyoRing, кератопластика**

**Диагностика и антивазопролиферативная терапия макулярной патологии**

**Трансканаликулярная лазерная эндоскопическая**

**дакриоцисториностомия (ТЛЭД)**

- Витреоретинальная хирургия
- **Лазерная рефракционная хирургия, «Technolas Perfect Vision» и «Victus» (Германия), LDV (Швейцария)**
- **Фемтолазер-ассистированная хирургия роговицы и хрусталика, «Victus» (Германия), LDV (Швейцария)**
- Детская офтальмология (диагностика, консервативные и хирургические методы лечения заболеваний глаз у детей)
- Функциональные методы исследования в офтальмологии

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

Более подробная информация представлена на сайте Уфимского НИИ глазных болезней [www.ufaeyeinstitute.ru](http://www.ufaeyeinstitute.ru) в разделе «Образование».

Лицензия на право ведения образовательной деятельности рег. № 2388 от 15.09.2016, выдана Федеральной службой по надзору в сфере образования и науки.



**eyepress.ru**

Новый интернет-ресурс издательства «Офтальмология» создан с целью оперативного обеспечения врачей научной информацией по офтальмологии.

Многоуровневый сайт **eyepress.ru** – это журналы, книги, новейшие научные разработки, информация о конференциях, научно-практические статьи, описания изобретений, видеоинформация.