



Клиническая офтальмология

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Общероссийская общественная организация
«Российское общество офтальмологов-глаукоматологов»



ТЕМА НОМЕРА: **Диагностика и лечение глазных заболеваний**

К 80-летию профессора Е.А. Егорова 48

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Анализ эффективности нового способа выявления ахроматопсии
Н.В. Суханова, С.И. Рычкова, В.Г. Лихванцева, Р.И. Сандимиров, В.В. Кадышев, Р.А. Зинченко 49

Диаметр оболочек зрительного нерва при хронических миелопролиферативных заболеваниях
Э.М. Юнусова, Т.Р. Мухамадеев, Б.А. Бакиров 55

Акустическая визуализация склерального оттока водянистой влаги после хирургической резекции склеры
А.Ю. Казанцева, Е.А. Корчуганова 60

Применение нового комбинированного препарата, содержащего среднецепочечные триглицериды, в лечении синдрома «сухого глаза»
Т.Н. Сафонова, Г.В. Зайцева, К.Ю. Кравец, Н.Б. Поляков 64

Местные факторы, определяющие ответ на антиангиогенную терапию препаратами первой линии при макулярной неоваскуляризации
В.Г. Лихванцева, С.Г. Капкова, Е.Б. Третьяк, С.И. Рычкова, А.С. Геворкян, Т.Е. Борисенко 69

Характеристика множественной и сочетанной офтальмотравмы у детей на современном этапе
Г.Ш. Аржиматова, О.В. Карасева, Е.А. Королева, Г.М. Чернакова 78

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Липидный анализ слезной жидкости в диагностике дисфункции мейбомиевых желез
Л.Р. Тахауова, А.А. Гусева, А.А. Крылова, О.И. Кривошеина 83

Периферические язвы роговицы в ассоциации с ревматической патологией
Е.А. Дроздова 88

Современный подход к хирургическому лечению травматических субретинальных макулярных кровоизлияний с разрывом хориоидеи (серия наблюдений)
А.В. Селезнев, У.Л. Амашова, А.Ю. Брежнев, З.М. Нагорнова, А.С. Егорова, А.В. Куроедов 94



Главный редактор: ЕГОРОВ Евгений Алексеевич

(профессор, президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия)

Editor-in-Chief: Evgeniy A. EGOROV (Professor, Russian Glaucoma Society President, Moscow, Russia)**Зам. главного редактора: КУРОЕДОВ Александр Владимирович**

(д.м.н., профессор кафедры, Москва, Россия)

Deputy Editor-in-Chief: Aleksandr V. KUROYEDOV (Professor of Ophthalmology Department, Moscow, Russia)**Редакционная коллегия / Editorial board****БИКБОВ Мухаррам Мухтарамович**, чл.-корр. АН РБ, профессор, Уфа, Россия
Mukharram M. BIKBOV, Professor, Corresponding Member of the Academy of Sciences of the Republic of Bashkortostan, Ufa, Russia**БОТАБЕКОВА Турсунгуль Кобжасаровна**, чл.-корр. НАН РК, профессор, Алматы, Казахстан
Tursungul K. BOTABEKOVA, Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Kazakhstan, Professor, Almaty, Kazakhstan**БРЖЕСКИЙ Владимир Всеволодович**, профессор, Санкт-Петербург, Россия
Vladimir V. BRZHESKIY, Professor, St. Petersburg, Russia**БРОВКИНА Алеветина Федоровна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Alevtina F. BROVKINA, Academician of the Russian Academy Science, Professor, Moscow, Russia**ВЕСЕЛОВСКАЯ Зоя Федоровна**, академик НАМН Украины, профессор, Киев, Украина
Zoya F. VESELOVSKAYA, Academician of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor, Kiev, Ukraine**ЗОЛОТАРЕВ Андрей Владимирович**, профессор, Самара, Россия
Andrey V. ZOLOTAREV, Professor, Samara, Russia**ЕГОРОВ Алексей Евгеньевич**, профессор, Москва, Россия
Aleksey E. EGOROV, Professor, Moscow, Russia**ЕРИЧЕВ Валерий Петрович**, профессор, вице-президент Российского глаукомного общества, Москва, Россия
Valeriy P. ERICHEV, Professor, Russian Glaucoma Society Vice-President, Moscow, Russia**ИВАНОВА Нанули Викторовна**, профессор, Симферополь, Россия
Nanuli V. IVANOVA, Professor, Simferopol, Russia**КАСИМОВ Эльмар Мустафа Оглы**, чл.-корр. НАНА, профессор, Баку, Азербайджан
Elmar M. O. KASIMOV, Corresponding Member of the Azerbaijan National Academy of Sciences, Professor, Baku, Azerbaïdzhân**МОШЕТОВА Лариса Константиновна**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Larisa K. MOSHETOVA, Professor, Academician of the Russian Academy Science, Moscow, Russia**СИДОРЕНКО Евгений Иванович**, чл.-корр. РАН, профессор, Москва, Россия
Evgeniy I. SIDORENKO, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Professor, Moscow, Russia**СТРАХОВ Владимир Витальевич**, профессор, Ярославль, Россия
Vladimir V. STRAKHOV, Professor, Yaroslavl, Russia**ТАХЧИДИ Христо Периклович**, академик РАН, профессор, Москва, Россия
Khristo P. Takhchidi, Corresponding Member of the Russian Academy of Science, professor, Moscow, Russia**ЧЕРНЫХ Валерий Вячеславович**, профессор, Новосибирск, Россия
Valeriy V. Chernykh, Professor, Novosibirsk, Russia**ЩУКО Андрей Геннадиевич**, профессор, Иркутск, Россия
Andrey G. SHCHUKO, Professor, Irkutsk, Russia**DADA Tanuj**, Professor of Ophthalmology, New Dehli, India**HARRIS Alon**, Professor of Ophthalmology, Indiana, USA**HOLLÓ Gabor**, Professor of Ophthalmology, Budapest, Hungary**PFEIFFER Norbert**, Professor of Ophthalmology, Mainz, Germany**SHAARAWY Tarek**, Ass. Professor of Ophthalmology, Geneva, Switzerland**THYGESEN John**, Professor of Ophthalmology, Copenhagen, Denmark**TRAVERSO Carlo**, Professor of Ophthalmology, Genova, Italy**Клиническая офтальмология** научно-клиническое рецензируемое издание

Том 24, №2, 2024

Учредитель ООО "Русский Медицинский Журнал"

Издатель и редакция ООО "Медицина-Информ"

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: +7(495) 545-09-80; факс: +7(495) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://clinopht.com/>

Главный редактор: профессор Е.А. Егоров

Научные редакторы: к.м.н. Ж.Г. Оганезова,

М.В. Челюканова

Редактор-корректор: Т.В. Дека

Дизайн: Д.Б. Баранов,

Ю.М. Тарабрина

Распространение: М.В. Казаков, Е.В. Федорова

Техническая поддержка и версия в Интернет: К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар» Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Заказ № 347806. Тираж 7000 экз.

Распространяется по подписке (индекс 57971)

Свободная цена

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Свидетельство о регистрации средства массовой информации ПИ №ФС77-73422 от 03 августа 2018 года

Журнал является научно-клиническим рецензируемым изданием. В связи с чем на него не распространяются требования Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ «О защите детей от информации, причиняющей вред их здоровью и развитию»

Журнал входит в базу данных Scopus и Перечень ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2022 — 0,827

▲ — на правах рекламы

Дата выхода в свет 28.05.2024

RUSSIAN JOURNAL OF CLINICAL OPHTHALMOLOGY

Vol. 24, №2, 2024

Founder LLC "Russian Medical Journal"

Publisher and Editorial Office LLC "Meditsina-Inform"

Address: 8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7 (495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://clinopht.com/>

Editor-in-Chief: Evgeniy A. Egorov

Scientific editors: Janna G. Oganезova,

Marina V. Chelyukanova

Proof-reader: Tat'yana V. Deka

Design: Dmitry B. Baranov,

Yuliya M. Tarabrina

Distribution: Mikhail V. Kazakov, Elena V. Fedorova

Technical support and Internet version: Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva Star» Address: 20-3, Electrozavodskaya str., Moscow, 107023, Russian Federation

Order No. 347806. Circulation of 7000 copies

Distributed by subscription (index 57971)

Open price

Media outlet's registration certificate PI No. FS77-73422 issued by the Federal Service for Supervision of Communications, Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor) on August 03, 2018

This journal is a scientific issue for doctors. As a result, the requirements of the Federal law No. 436-FZ "On Protection of Children from Information Harmful to Their Health and Development" do not apply to this journal"

The Journal is indexed in Scopus

Date of issue: 28/05/2024



КЛИНИЧЕСКАЯ ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

Russian Journal of Clinical Ophthalmology

Russian Society of Glaucoma Specialists



MAIN TOPIC: Diagnosis and Treatment for Eye Diseases

To the 80th anniversary of Professor E.A. Egorov 48

ORIGINAL RESEARCH

Analyzing the efficacy of a novel method for detecting achromatopsia
N.V. Sukhanova, S.I. Rychkova, V.G. Likhvantseva, R.I. Sandimirov, V.V. Kadyshchev, R.A. Zinchenko 49

Optic nerve sheath diameter in chronic myeloproliferative disorders
E.M. Yunusova, T.R. Mukhamadeev, B.A. Bakirov 55

Acoustic visualization of scleral outflow after surgical scleral resection
A.Yu. Kazantseva, E.A. Korchuganova 60

Novel complex medication containing medium chain triglycerides for the treatment of dry eye
T.N. Safonova, G.V. Zaytseva, K.Yu. Kravets, N.B. Polyakov 64

Local factors determining the response to antiangiogenic therapy with first-line drugs in macular neovascularization
V.G. Likhvantseva, S.G. Kapkova, E.B. Tretyak, S.I. Rychkova, A.S. Gevorkyan, T.E. Borisenko 69

Multiple and complex eye injuries in children
G.Sh. Arzhimatova, O.V. Karaseva, E.A. Koroleva, G.M. Chernakova 78

CLINICAL PRACTICE

Lipid analysis of tear fluid as a diagnostic tool for meibomian gland dysfunction
L.R. Takhauova, A.A. Guseva, A.A. Krylova, O.I. Krivosheina 83

Peripheral corneal ulcers in association with rheumatic diseases
E.A. Drozdova 88

Contemporary approach to the surgical management of traumatic submacular hemorrhage with choroidal rupture (case series)
A.V. Seleznev, U.L. Amashova, A.Yu. Brezhnev, Z.M. Nagornova, A.C. Egorova, A.V. Kuroyedov 94



К 80-летию профессора Е.А. Егорова

Вот уже 14 лет главным редактором журнала «Клиническая офтальмология» является Евгений Алексеевич Егоров — ученый и учитель, практик и руководитель, вдохновитель и организатор.

Евгений Алексеевич еще в 10-м классе школы решил избрать медицинскую специальность. Во время обучения в Казанском государственном медицинском институте им. С.В. Курашова он не только хорошо учился, но и занимался общественной деятельностью, проявляя незаурядные организаторские способности. Мечтал стать хирургом, но на 5-м курсе пришел сдавать экзамен по глазным болезням к профессору Аркадию Павловичу Нестерову и был очарован им как человеком и ученым. И выбор случился — только офтальмология!

Окончив клиническую ординатуру на кафедре глазных болезней, Е.А. Егоров погрузился в научную работу и успешно защитил кандидатскую диссертацию о влиянии метилурацила и других медикаментозных средств на репаративную регенерацию роговицы.

С начала 1970-х годов Евгений Алексеевич работал врачом глазного отделения Республиканской клинической больницы Минздрава Татарской АССР, ассистентом кафедры глазных болезней Оренбургского, затем Калининского (ныне Тверского) медицинских институтов.

С 1976 г. его жизнь связана с Москвой. Сюда он переехал по предложению А.П. Нестерова, который организовал и возглавил проблемную научно-исследовательскую лабораторию микрохирургии глаза во 2-м МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова (ныне РНИМУ им. Н.И. Пирогова). В 1983 г. Е.А. Егоров защитил докторскую диссертацию «Клинико-патогенетические элементы системы лечения первичной открытоугольной глаукомы», разработав и апробировав как медикаментозные подходы, так и новые виды хирургических операций при глаукоме, а также вариант техники проникающей циклодиатермокоагуляции. В 1984–2000 гг. Е.А. Егоров — профессор кафедры глазных болезней 2-го МОЛГМИ им. Н.И. Пирогова. С 2000 г. — заведующий кафедрой офтальмологии им. академика А.П. Нестерова лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Профессор Егоров — один из авторитетнейших отечественных ученых. Результаты его многолетней научно-практической деятельности нашли отражение в изданиях, выпущенных под его руководством или при непосредственном участии: учебниках, клинических лекциях, монографиях, национальных руководствах. Важными с практической точки зрения, безусловно, являются национальное руководство «Рациональная фармакотерапия в офтальмологии», руководства для врачей «Офтальмофармакология». Важным событием стал выход в 2023 г. издания «Первичная открытоугольная глаукома. Национальное руководство».

Профессор Е.А. Егоров — создатель офтальмологической научной школы, которую по праву можно считать интернациональной, ведь его ученики работают и за пределами нашей страны, сохраняя и передавая лучшие традиции отечественной офтальмологии. Строгий, требовательный и принципиальный, он всегда находит время обсудить с учениками волнующие их вопросы, приветствует их инициативы.

В 1997–2006 гг. профессор Егоров являлся членом экспертного совета ВАК РФ по офтальмологии, в 1997–2007 гг. — председателем офтальмологической комиссии Комитета по новой медицинской технике, в 1999–2008 гг. — председателем офтальмологической комиссии Фармакологического комитета Минздрава России. В 2000 г. за разработку и внедрение микрохирургических технологий для лечения глазных болезней вместе с группой соавторов ему присуждена премия Правительства РФ. Благодаря его личному вкладу отечественные инструменты начали активно внедряться в клиническую практику, доказав свою конкурентоспособность в сравнении с иностранными аналогами. Став единогласно избранным в 2009 г. президентом Российского глаукомного общества, Е.А. Егоров много сделал для проведения его конгрессов, которые стали знаковыми мероприятиями для офтальмологического сообщества.

Большую часть своей профессиональной жизни Е.А. Егоров провел, работая в стенах РНИМУ им. Н.И. Пирогова, воспитав несколько поколений врачей, ученых, сделав многое для пациентов как диагност, хирург, благодаря чему десятки тысяч людей сохранили свое зрение. Он остается активным, энергичным человеком, продолжая вести большую научную и общественную работу. Его профессионализм, обаяние, жизнелюбие, умение найти подход к решению самых разных задач снискали ему искреннее уважение и любовь пациентов, коллег, друзей.

Коллектив кафедры, сотрудники издательства, члены редакционной коллегии поздравляют Евгения Алексеевича с юбилеем и желают крепкого здоровья, творческих успехов, тепла близких людей и всего самого наилучшего!



DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-1

Анализ эффективности нового способа выявления ахроматопсии

Н.В. Суханова¹, С.И. Рычкова^{2,3,4}, В.Г. Лихванцева⁵, Р.И. Сандимиров³, В.В. Кадышев¹, Р.А. Зинченко¹

¹ФГБНУ «МГНЦ», Москва, Российская Федерация

²ИППИ РАН, Москва, Российская Федерация

³РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁴ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА, Москва, Российская Федерация

⁵Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить эффективность нового способа выявления ахроматопсии.

Материал и методы: в исследование включено 20 пациентов с врожденной ахроматопсией, подтвержденной результатами генетической диагностики: у 16 (80%) пациентов выявлены мутации в гене *CNGB3*, у 4 (20%) пациентов — в гене *CNGA3*. Группу с патологией глазного дна составили 37 пациентов с врожденной частичной атрофией зрительного нерва (ЧАЗН) и 5 пациентов с глазокожным альбинизмом. Группа без офтальмопатологии включала 40 обследуемых. На первом этапе исследования сравнивали восприятие яркости хроматических и ахроматических изображений у пациентов с ахроматопсией. Для этого использовали разработанные нами изображения с определенными характеристиками цветового тона, светлоты (яркости) и насыщенности. С учетом результатов первого этапа исследования, показавших, что самыми светлыми и плохо различимыми на белом фоне для большинства пациентов с ахроматопсией являются голубые изображения, были разработаны тесты (№ 1 и № 2) для выявления ахроматопсии, включающие четыре серых (ахроматических) силуэтных изображения (со светлотой (L) 80% для теста № 1 и L 50% для теста № 2) и четыре голубых (R0/G255/B255). Для голубых изображений насыщенность максимальна (S 100%) в обоих тестах, а светлота составляет 80% для теста № 1 и 50% для теста № 2.

Результаты исследования: все лица без офтальмопатологии (пациенты с ЧАЗН и с глазокожным альбинизмом) видели все голубые и серые изображения в обоих тестах и без труда находили голубые изображения, соответствующие серым (ахроматическим). В группе пациентов с ахроматопсией в тесте № 1 (L 80%) подавляющее большинство — 19 (95%) пациентов — либо совсем не видели голубые изображения, либо не могли различить их форму и сопоставить с серыми изображениями. При этом форму всех серых изображений такой же светлоты все пациенты различали и могли назвать. При проведении теста № 2 (L 50%) большинство пациентов также затруднялись с формой голубых изображений, но количество таких пациентов было меньше, чем в первой группе, — 13 (65%) человек. Назвать голубые изображения и сопоставить их с серыми смогли остальные 7 (35%) пациентов, из них 2 пациента с мутациями в гене *CNGA3* и 5 пациентов с мутациями в гене *CNGB3*. Можно предположить, что у этих пациентов поражение колбочковой системы было менее выражено, чем у остальных.

Заключение: разработанный на основе сравнительного анализа воспринимаемой светлоты хроматических и ахроматических изображений пациентами с ахроматопсией способ выявления данного заболевания является простым и доступным, позволяет проводить предварительную дифференциальную диагностику с другой офтальмопатологией и определять тактику дальнейшего обследования для уточнения диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ахроматопсия, цветовое зрение, способ выявления ахроматопсии, аномалия цветоощущения, монохромазия, нарушение цветовосприятия, цветовая дисфункция.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Суханова Н.В., Рычкова С.И., Лихванцева В.Г., Сандимиров Р.И., Кадышев В.В., Зинченко Р.А. Анализ эффективности нового способа выявления ахроматопсии. *Клиническая офтальмология*. 2024;24(2):49–54. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-1.

Analyzing the efficacy of a novel method for detecting achromatopsia

N.V. Sukhanova¹, S.I. Rychkova^{2,3,4}, V.G. Likhvantseva⁵, R.I. Sandimirov³, V.V. Kadyshev¹, R.A. Zinchenko¹

¹Research Center for Medical Genetics, Moscow, Russian Federation

²Institute for Information Transmission Problems of the RAS (Kharkevich Institute), Moscow, Russian Federation

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁴A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

⁵Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the efficacy of a novel method for diagnosing achromatopsia.

Patients and Methods: twenty patients with congenital achromatopsia established by genetic testing were enrolled. Sixteen (80%) patients were diagnosed with mutations in the *CNGB3* gene and 4 (20%) patients were diagnosed with mutations in the *CNGA3* gene. The control group 1 (with eye diseases) included 37 patients with congenital optic atrophy and 5 patients with oculocutaneous albinism. The control group 2 (without eye diseases) included 40 individuals. At the initial stage of the study, we compared the perception of brightness of chromatic and achromatic images in patients with achromatopsia. To this end, we employed our own images with specific characteristics of color tone, lightness (brightness), and saturation. The results of the first phase have demonstrated that for most patients with achromatopsia, the lightest and least distinguishable images on a white background are blue. In light of this, we developed tests to detect achromatopsia (tests #1 and #2). Each test comprises four gray silhouette images (with a lightness of 80% for test #1 and 50% for test #2) and four blue images (R0/G255/B255). For the blue images, saturation is maximal (S 100%) in both tests, while luminosity is L 80% for test #1 and L 50% for test #2.

Results: all individuals in the control group 2, patients with optic atrophy and oculocutaneous albinism, were able to see all blue and gray images of both tests and easily identified the blue images corresponding to the gray (achromatic) ones. In the first test, 95% of patients with achromatopsia (n=19) were unable to see blue images or distinguish their shape from gray images. In contrast, all patients were able to distinguish the shape of gray images of the same lightness and specify them. In test #2 (L 50%), the majority of patients (n=13, 65%) exhibited difficulties with the shape of blue images. The remaining seven patients (35%) demonstrated the ability to name blue images and match them to gray images. Two of them were diagnosed with mutations in the *CNGA3* gene, while five of them were diagnosed with mutations in the *CNGB3* gene. Therefore, the cone system disorder in these patients was less severe than in the others.

Conclusion: the achromatopsia test, developed on the basis of comparative analysis of perceived luminosity of chromatic and achromatic images, is simple and accessible. This test provides preliminary differential diagnosis with other eye diseases and determines the most appropriate strategy of further examinations to establish the diagnosis.

KEYWORDS: achromatopsia, color vision, method to diagnose achromatopsia, color perception abnormality, monochromacy, color vision deficiency, color disfunction.

FOR CITATION: Sukhanova N.V., Rychkova S.I., Likhvantseva V.G., Sandimirov R.I., Kadyshch V.V., Zinchenko R.A. Analyzing the efficacy of a novel method for detecting achromatopsia. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(2):49–54 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-1.

ВВЕДЕНИЕ

Врожденная ахроматопсия (АСНМ, палочковый монохроматизм) — это редкое генетическое заболевание, характеризующееся колбочковой дисфункцией. Для него характерен аутосомно-рецессивный тип наследования, наиболее частой причиной заболевания являются мутации в гене *CNGB3* (в 40–50% случаев АСНМ), второе место по распространенности занимают мутации в гене *CNGA3* (примерно 25% случаев) [1–4].

Для клинической картины заболевания характерны ранняя манифестация симптомов (иногда наблюдается с рождения), низкая острота зрения (0,05–0,3), повышающаяся в затемненном помещении, и другие классические клинические симптомы колбочковой дисфункции [1–4].

Дифференцировать ахроматопсию от других заболеваний глазного дна (частичная атрофия зрительного нерва (ЧАЗН), амавроз Лебера, глазной альбинизм) без дополнительных методов исследования затруднительно из-за возможного сходства клинических проявлений (низкая острота зрения, светобоязнь, нистагм, побледнение диска зрительного нерва (ДЗН), сглаженность макулярных рефлексов) [3, 4].

В дифференциальной диагностике ахроматопсии большое значение имеет исследование цветового зрения. При данном заболевании отсутствует правильное цветовосприятие. При этом у пациентов с ахроматопсией работает в основном палочковая система, за счет этого они способны хорошо различать яркость объектов. В связи с наличием выраженных нарушений цветовосприятия в диагностике ахроматопсии используют различные методы исследования цветового зрения: полихроматические таблицы (Ishihara-test и его аналоги, Neitz-test), панельные тесты (15-, 32- и 100-оттеночные тесты Фансворта), аномалоскопию [1–7].

Табличные тесты являются наиболее простыми и удобными для использования в амбулаторных условиях,

в том числе в условиях детской поликлиники. Однако у пациентов с ахроматопсией в некоторых случаях результаты оценки цветового зрения могут быть неправильно интерпретированы врачом вследствие того, что такие пациенты умеют различать цветные объекты, ориентируясь на яркостный контраст [1]. В частности, в нашей предыдущей работе [8] мы отмечали, что при использовании классического исследования при помощи полихроматических таблиц возможны ошибки в оценке результатов, связанные с тем, что для пациентов с ахроматопсией некоторые хроматические изображения воспринимаются как более светлые, а другие — как более темные. Поэтому фигуру, составленную из красных кружков, на фоне зеленых кружков пациент может воспринимать как темную на светлом фоне (т. е. пациент может правильно назвать тестовую фигуру, ориентируясь не на различия цветовых тонов, а на различия в светлоте).

Объективные методы диагностики ахроматопсии, такие как генетический анализ, оптическая когерентная томография сетчатки (ОКТ) и электрофизиологические исследования (ЭФИ) (электроретинограмма, метод зрительно вызванных потенциалов) являются не только более точными, но и более сложными и требующими специальных лабораторных условий и оборудования [9–13]. При этом раннее выявление ахроматопсии у детей является одной из актуальных задач современной офтальмологии в связи с активной разработкой новых методов лечения данного заболевания, включая методы генной инженерии [14–16]. Кроме того, особенности зрительной системы пациентов с ахроматопсией требуют создания оптимальных эргономических условий в процессе учебы и профессиональной деятельности [17].

В предыдущей работе [8] были обследованы 5 детей школьного возраста с ахроматопсией и характерной для этого заболевания клинической картиной, подтвержденной данными ОКТ и ЭФИ. Генетический анализ был про-

веден только у 3 детей, выявлены мутации в гене *CNGB3*. В результате исследования особенностей восприятия цветных изображений этими детьми получили предварительные данные, свидетельствующие о том, что наиболее близким к белому фону являлся для них голубой цвет, а наиболее близким к черному — красный цвет [8]. Полученные результаты явились предпосылкой для разработки нового способа выявления ахроматопсии.

Цель исследования: оценить эффективность нового способа выявления ахроматопсии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Включено 20 пациентов с врожденной ахроматопсией, подтвержденной результатами генетической диагностики, из них 19 детей (12 мальчиков и 7 девочек) в возрасте от 4 до 17 лет (в среднем $8,4 \pm 2$ года) и 1 пациент 25 лет. Острота зрения у всех пациентов составляла от 0,03 до 0,1 усл. ед. (от 1,6 до 1,0 LogMAR). Для всех пациентов наряду с низкой остротой зрения были характерны светобоязнь, маятникообразный горизонтальный нистагм, уменьшающийся при снижении освещения, сглаженность макулярных рефлексов при офтальмоскопии. Патологические изменения, выявленные при проведении ОКТ и ЭФИ, были характерны для ахроматопсии. Оценка цветового зрения по классическим полихроматическим таблицам у всех пациентов этой группы выявила серьезные нарушения цветовосприятия.

По результатам генетического исследования обнаружены мутации в гене *CNGB3* у 16 (80%) пациентов и в гене *CNGA3* у 4 (20%) пациентов.

Группа пациентов с ЧАЗН включала 20 мальчиков и 14 девочек в возрасте от 7 до 20 лет (в среднем $13,5 \pm 0,4$ года) и 3 пациентов в возрасте 20 лет. Острота зрения у пациентов этой группы составляла от 0,1 до 0,3 усл. ед. (от 1,0 до 0,5 LogMAR). У всех пациентов диагностированы характерные изменения глазного дна (бледный ДЗН с четкими границами, сглаженные макулярные рефлексы), а также нарушения состояния проводящих путей зрительного анализатора при ЭФИ. У 24 пациентов диагностировано косоглазие (в 10 случаях — расходящееся, в 14 — сходящееся). При исследовании цветового зрения по стандартным полихроматическим таблицам 18 (48,6%) пациентов правильно воспринимали цвет и форму тестовых фигур. Ошибки в определении формы тестовой фигуры в некоторых таблицах наблюдали у 15 (40,5%) пациентов, но цвета отдельных деталей изображения эти пациенты называли правильно. Аномальная трихромазия наблюдалась у 4 (10,9%) детей с ЧАЗН: сочетание тританомалии с дейтераномалией было выявлено у 3 пациентов, протаномалия — у 1 пациента. Горизонтальный врожденный нистагм наблюдали у 25 пациентов этой группы.

Группа пациентов с глазокожным альбинизмом включала 5 мальчиков в возрасте от 12 до 17 лет. Характерными клиническими признаками явились гипопигментация, в том числе глазного дна, монотонный ДЗН, сглаженные макулярные рефлексы, врожденный горизонтальный нистагм, умеренная светобоязнь и низкая острота зрения 0,1–0,3 усл. ед. (1,0–0,5 LogMAR). При стандартном исследовании цветового зрения у этих пациентов нарушения не выявлялись.

Такие клинические симптомы, как низкая острота зрения, сглаженность макулярных рефлексов и нистагм, наблюдались у пациентов с ахроматопсией, пациентов

с ЧАЗН и пациентов с альбинизмом. Светобоязнь являлась общим симптомом для ахроматопсии и альбинизма. Поэтому группы пациентов с ЧАЗН и альбинизмом были включены нами в исследование как контрольные группы пациентов с офтальмопатологией, имеющей клинические проявления, сходные с ахроматопсией.

Группа без офтальмопатологии включала 30 детей (14 девочек и 16 мальчиков) в возрасте от 4 до 17 лет (в среднем $9,5 \pm 2,3$ года) и 10 взрослых (5 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 18 до 27 лет (в среднем $22,1 \pm 1,7$ года). Все участники эксперимента этой группы имели остроту зрения не ниже 0,9 усл. ед. (0,05 LogMAR) и нормальное цветовосприятие по классическим полихроматическим таблицам.

Стандартное офтальмологическое обследование всех участников эксперимента включало определение остроты зрения, рефрактометрию, исследование полей зрения, офтальмоскопию и оценку цветовосприятия по классическим полихроматическим таблицам. Пациентам с ахроматопсией проводили генетическое исследование, ОКТ, ЭФИ.

С целью сравнительного анализа восприятия яркости хроматических и ахроматических изображений пациентами с ахроматопсией использовали разработанные нами собственные изображения на основе представлений об основных характеристиках цвета: цветового тона, светлоты (яркости) и насыщенности. Методика данной части исследования подробно описана в предыдущей работе [8].

Первый этап исследования проводили только в группе пациентов с ахроматопсией, сравнивали воспринимаемую яркость хроматических изображений с яркостью ахроматических (рис. 1) [8].

Тестовые изображения предъявляли пациентам с ахроматопсией на экране монитора после предварительного юстирования цветопередачи дисплея при помощи спектрофотометра i1pro (Rev. E) производства X-Rite и программы DisplayCal. Пациент должен был указать, какому из ахроматических кружков больше всего соответствует по яркости центральный хроматический кружок в каждом тесте.

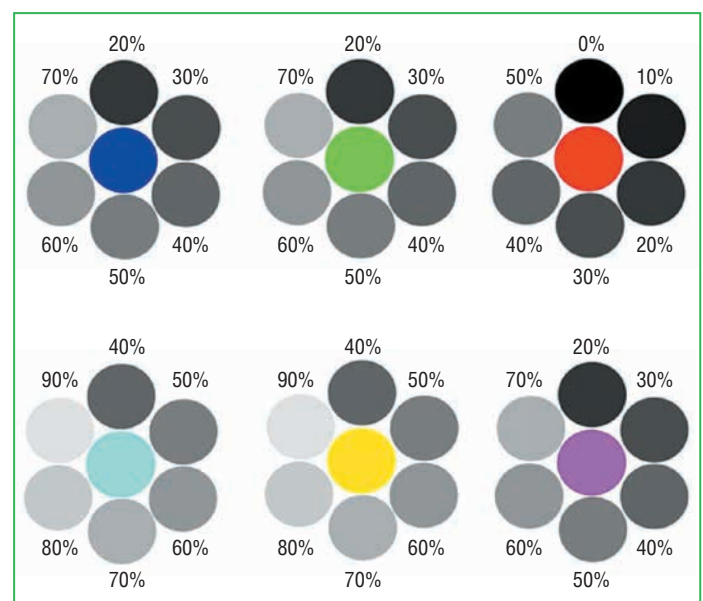


Рис. 1. Тестовые изображения для сравнения воспринимаемой пациентами с ахроматопсией светлоты хроматических и ахроматических цветов [8]

Fig. 1. Test images to compare perceived luminosity of chromatic and achromatic colors in achromatopsia [8]

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первый этап исследования

Полученные при помощи разработанного теста данные представлены на рисунке 2.

Анализируя полученные результаты, отметим, что красный цвет воспринимался пациентами как наиболее темный. Десять пациентов воспринимали красный цвет как черный (0% яркости), еще у 4 пациентов красный цвет был средней яркости (40%), у остальных 6 пациентов — низкой яркости (10–30%). При сравнении воспринимаемой пациентами с ахроматопсией яркости красного цвета и остальных цветов разница была статистически значимой во всех случаях ($p < 0,001$).

Наиболее светлым для всех пациентов оказался голубой цвет. Для 1 пациента яркость голубого цвета оценена как 100% в связи с тем, что он совсем не видел голубой кружок на белом фоне, в то время как ахроматический (серый) кружок с L 90% на белом фоне различал без затруднений. Для 3 пациентов светлота голубого кружка была сопоставима с 40% светлоты ахроматических кружков, для 2 пациентов — с 80% светлоты ахроматических кружков. Для остальных 14 пациентов воспринимаемая светлота голубых кружков была выше 80%, они были плохо различимы на белом фоне. Отличие воспринимаемой светлоты голубого цвета от воспринимаемой светлоты остальных цветов было статистически значимым ($p = 0,002$ при сравнении воспринимаемой светлоты голубого и желтого цветов, $p < 0,001$ при сравнении голубого с остальными цветами).

Наиболее близкими по воспринимаемой светлоте цветами были пурпурный и синий ($p = 0,4$), пурпурный и зеленый ($p = 0,15$), синий и зеленый ($p = 0,071$). Эти цвета были сопоставимы для пациентов, воспринимавших ахроматические цвета средней светлоты (медианы показателей воспринимаемой светлоты зеленого, синего и пурпурного цветов составляли 70, 55 и 60% соответственно).

Сравнивая результаты, полученные у пациентов с мутациями в генах *CNGB3* ($n = 16$) и *CNGA3* ($n = 4$), мы не обнаружили принципиальных отличий. Для обоих вариантов были характерны одни и те же закономерности: максимально светлыми воспринимались голубые картинки, максимально темными — красные. Синий, зеленый и пурпурный цвета были сопоставимы по светлоте и соответствовали L 55–70% ахроматических цветов.

Второй этап исследования

Учитывая результаты первого этапа исследования, показавшие, что самыми светлыми и плохо различимыми на белом фоне для большинства пациентов с ахроматопсией являются голубые изображения, мы разработали диагностические тесты (№ 1 и № 2) для выявления ахроматопсии [18]. Это простые силуэтные картинки размером примерно 2,5×2,5 см: четыре серых (ахроматических) изображения (со светлотой (L) 80% для теста № 1 и 50% для теста № 2) и четыре голубых (R0/G255/B255) изображения. Для голубых изображений насыщенность была максимальной — S 100% в обоих тестах (рис. 3).

Эти тесты мы использовали на втором этапе исследования в той же группе пациентов с ахроматопсией и группе участников эксперимента без офтальмопатологии. Тесты предъявлялись всем участникам на экране монитора на расстоянии 70 см от глаз также после предварительного юстирования цветопередачи дисплея при помощи спек-

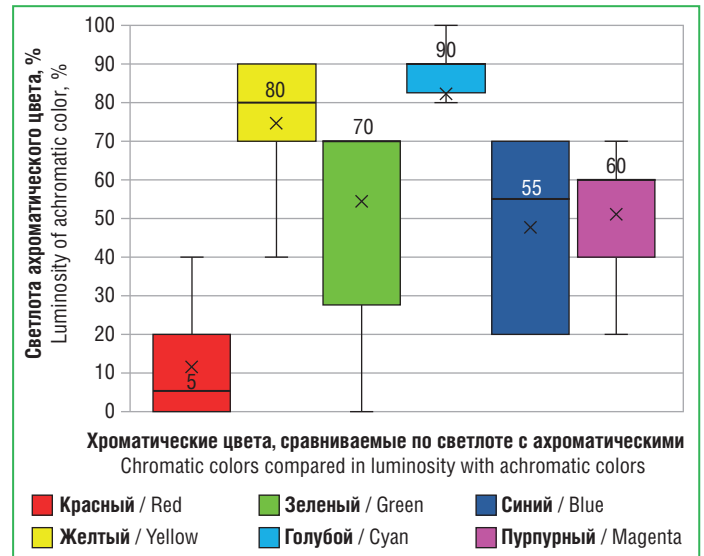


Рис. 2. Показатели воспринимаемой светлоты хроматических и ахроматических изображений пациентами с ахроматопсией

Fig. 2. Perceived luminosity of chromatic and achromatic images in achromatopsia

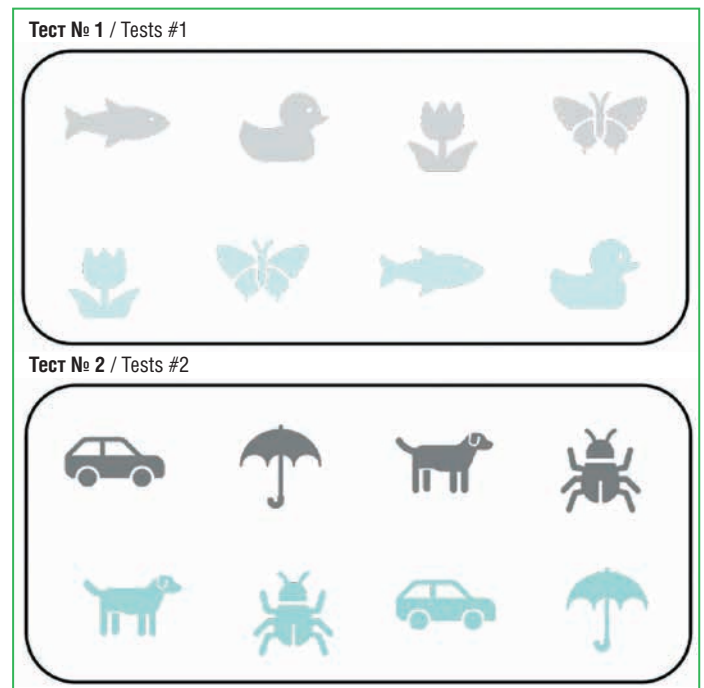


Рис. 3. Тесты, разработанные для выявления ахроматопсии

Fig. 3. Achromatopsia tests

трофотометра. Задачей обследуемых было сказать, видят ли они все тестовые изображения и различают ли их форму, а также показать, какому из серых изображений соответствует голубое.

Все участники группы без офтальмопатологии, пациенты с ЧАЗН и с глазокожным альбинизмом видели все голубые и серые изображения в обоих тестах и без труда находили голубые изображения, соответствующие серым (ахроматическим).

Результаты обследования пациентов с ахроматопсией представлены на рисунке 4.

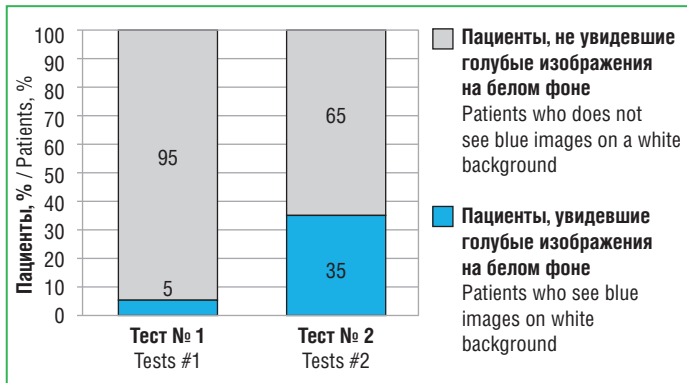


Рис. 4. Результаты использования тестов, разработанных для выявления ахроматопсии

Fig. 4. Results of achromatopsia tests

Анализируя полученные в группе пациентов с ахроматопсией результаты, мы отметили, что при проведении теста № 1 (L 80%) подавляющее большинство (19 (95%)) пациентов либо совсем не видели голубые изображения, либо не могли различить их форму и сопоставить с серыми изображениями. Только 1 пациент (мальчик 9 лет, с мутациями в гене *CNGB3*) смог увидеть голубые картинки в этом тесте. При этом форму всех серых изображений такой же светлоты все различали и могли назвать.

При проведении теста № 2 (L 50%) определить форму голубых изображений большинство пациентов также затруднялись, но их было меньше — 13 (65%) человек. Остальные 7 (35%) пациентов (в том числе 2 пациента с мутациями в гене *CNGA3* и 5 пациентов с мутациями в гене *CNGB3*) могли назвать голубые изображения и сопоставить их с серыми. Можно предположить, что у этих пациентов поражение колбочковой системы было менее выражено, чем у остальных.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, мы предположили, что при колбочковой дисфункции наибольшая чувствительность зрительного анализатора к белому свету и голубой части спектра обусловлена ведущей ролью палочковой системы, а также некоторым участием патологически измененных колбочек и меланопсиновых светочувствительных ганглиозных клеток [1–4].

Несмотря на то, что результаты, полученные нами в предыдущем исследовании [8] у 5 школьников с ахроматопсией, показали, что наиболее светлым (практически сливающимся с белым фоном) является для них голубой цвет, а самым темным, наиболее близким к черному, — красный цвет, количество пациентов было недостаточным для того, чтобы считать эти наблюдения характерными для большего числа пациентов разного возраста с ахроматопсией.

В связи с этим в данной работе мы исследовали восприятие светлоты хроматических изображений в сравнении с ахроматическими в более многочисленной группе (20 пациентов с ахроматопсией, подтвержденной во всех случаях результатами генетического анализа). При этом по результатам генетического исследования в исследуемую группу входили пациенты с мутациями не только в гене *CNGB3* (80% пациентов), но и в гене *CNGA3* (20% пациентов). Кроме того, исследуемая в представленной работе группа пациентов с ахроматопсией имела более раз-

нообразный возрастной состав (от 4 до 25 лет) по сравнению с предыдущим исследованием, проведенным только у школьников. Нужно отметить, что полученные нами в итоге данные не имели возрастной специфики и были характерны для пациентов с мутациями как в гене *CNGB3*, так и в гене *CNGA3*.

Результаты сравнительной оценки светлоты хроматических и ахроматических изображений, полученные на первом этапе представленного исследования 20 пациентов с ахроматопсией, позволили нам разработать новое тестовое изображение и оценить его эффективность в выявлении ахроматопсии. Полученные на втором этапе работы результаты сравнения данных у пациентов с ахроматопсией и пациентов с ЧАЗН, пациентов с альбинизмом и обследуемых без офтальмопатологии демонстрируют достаточно высокую чувствительность и специфичность нового метода. Кроме того, достоинствами разработанного способа являются простота и доступность, а также возможность использования даже у детей 4–5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно результатам проведенного нами исследования сравнительный анализ воспринимаемой светлоты хроматических и ахроматических изображений пациентами с ахроматопсией показал, что наиболее светлым для них является голубой цвет, а самым темным — красный цвет. Разработанный на основе полученных данных новый способ выявления ахроматопсии является простым и доступным, позволяет проводить предварительную дифференциальную диагностику с другой офтальмопатологией и определять тактику дальнейшего обследования (необходимость проведения ОКТ, ЭФИ и генетического исследований) для уточнения диагноза. Также результаты сравнения данных, полученных у пациентов с ахроматопсией и пациентов с ЧАЗН, пациентов с альбинизмом и обследованных без офтальмопатологии, демонстрируют достаточно высокую чувствительность и специфичность нового метода.

Благодарность

Коллектив авторов выражает благодарность пациентской организации по ахроматопсии в России за помощь в проведении тестирования пациентов с диагнозом «ахроматопсия».

Acknowledgments

The authors are grateful to the Patient Organization for Achromatopsia in Russia for the assistance in the organization of the testing of patients with achromatopsia.

Литература / References

- Hirji N., Aboshiha J., Georgiou M. et al. Achromatopsia: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Ophthalmic Genet.* 2018;39:149–157. DOI: 10.1080/13816810.2017.1418389.
- Abeijon Martinez S. A Review of Achromatopsia. *Tr Ophtha Open Acc J.* 2020;3(1):222–236. DOI: 10.32474/TOAJ.2020.03.000154.
- Brunetti-Pierrri R., Karali M., Melillo P. et al. Clinical and molecular characterization of achromatopsia patients: a longitudinal study. *Int J Mol Sci.* 2021;22(4):1681. DOI: 10.3390/ijms22041681.
- Solaki M., Baumann B., Reuter P. et al. Comprehensive variant spectrum of the *CNGA3* gene in patients affected by achromatopsia. *Hum Mutat.* 2022;43:832–858. DOI: 10.1002/humu.24371.
- Ishihara S. Tests for Colour Blindness. Tokyo, Japan: Kanehara Shupper Co. Ltd.; 1972.
- Neitz M., Neitz J. A new mass screening test for color-vision deficiencies in children. *Color Research Application.* 2001;26(1):239–249. DOI: 10.1002/1520-6378(2001)26:1+::aid-col51>3.0.co;2-1.

7. Barton J.S. Disorders of color and object recognition: syndromes of the ventral occipitotemporal pathway. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*. 2010;16(4 Behavioral Neurology):111-127. DOI: 10.1212/01.CON.0000368264.61286.9b.
8. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г., Сандимиров Р.И. Особенности восприятия цветовых стимулов при ахроматопсии. *The EYE ГЛАЗ*. 2023;25(3):187-202. DOI: 10.33791/2222-4408-2023-3-187-202.
- Rychkova S.I., Likhvantseva V.G., Sandimirov R.I. Features of perception of color stimuli in achromatopsia. *The EYE GLAZ*. 2023;25(3):187-202 (in Russ.). DOI: 10.33791/2222-4408-2023-3-187-202.
9. Зольникова И.В., Рогатина Е.В. Способ диагностики ахроматопсии. Патент RU 2444977 C2. Опубл. 20.03.2012.
- Zolnikova I.V., Rogatina E.V. Method of achromatopsia diagnostics. Patent RU 2444977 C2 Publ. 20.03.2012 (in Russ.).
10. Schallhorn C.S., Granet D.B., Ferreyra H.A. Electronegative electroretinogram in achromatopsia. *Retin Cases Brief Rep*. 2018;12(2):143-148. DOI: 10.1097/ICB.0000000000000451.
11. Rosenberg T., Olsen J.V., Weisschuh N. et al. Old Mystery Solved: Achromatopsia, the Fuur Genealogy in Retrospective. *Ann Case Report*. 2021;6:628. DOI: 10.29011/2574-7754.100628.
12. Baraa R.C., Pedersen H.R., Hagen L.A. Single-cone imaging in inherited and acquired colour vision deficiencies. *Curr Opin Behavioral Sci*. 2019;30:55-59. DOI: 10.1016/j.cobeha.2019.05.006.
13. Patterson E.J., Langlo C.S., Georgiou M. et al. Comparing retinal structure in patients with achromatopsia and blue cone monochromacy using OCT. *Ophthalmol Sci*. 2021;1(3):100047. DOI: 10.1016/j.xops.2021.100047.
14. Kay C. Gene Therapy Updates in Achromatopsia. *Intern Ophthalmol Clinics*. 2021;61(4):149-155. DOI: 10.1097/IO.0000000000000379.
15. Michalakakis S., Gerhardt M., Rudolph G. et al. Achromatopsia: Genetics and Gene Therapy. *Mol Diagn Ther*. 2022;26(1):1-9. DOI: 10.1007/s40291-021-00565-z.
16. McKyton A., Averbukh E., Marks Ohana D. et al. Cortical visual mapping following ocular gene augmentation therapy for achromatopsia. *J Neurosci*. 2021;41(35):7363-7371. DOI: 10.1523/jneurosci.3222-20.2021.
17. Andersen M.K.G., Kessel L. Ametropia and Emmetropization in CNGB3 Achromatopsia. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2021;62(2):10-19. DOI: 10.1167/iovs.62.2.10.
18. Рычкова С.И., Лихванцева В.Г., Сандимиров Р.И. Способ выявления палочкового монохроматизма у детей. Патент RU 2777211. Опубл. 25.05.2021.
- Rychkova S.I., Likhvantseva V.G., Sandimirov R.I. Method for detecting rod monochromatism in children. Patent RU 2777211. Publ. 25.05.2021 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Суханова Нателла Вахтанговна — врач-офтальмолог, научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0003-4371-775X.

Рычкова Светлана Игоревна — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы» ИППИ РАН; 127051, Россия, г. Москва, Б. Каретный пер., д. 19; доцент кафедры глазных болезней ФДПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; доцент кафедры глазных болезней МБУ ИНО ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, стр. 8; ORCID iD 0000-0001-6764-8950.

Лихванцева Вера Геннадьевна — д.м.н., профессор, профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА; 125310, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0002-3175-9592.

Сандимиров Роман Игоревич — студент РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1.

Кадышев Виталий Викторович — д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории генетической эпидемиологии, врач-генетик, врач-офтальмолог, заведующий кафедрой офтальмогенетики ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0001-7765-3307.

Зинченко Рена Абульфазовна — д.м.н., член-корр. РАН, заместитель директора по научно-клинической работе, заведующая лабораторией генетической эпидемиологии, заведующая кафедрой организации здравоохранения, общественного здоровья и медико-генетического монито-

ринга ФГБНУ «МГНЦ»; 115522, Россия, г. Москва, ул. Москворечье, д. 1; ORCID iD 0000-0003-3586-3458.

Контактная информация: Суханова Нателла Вахтанговна, e-mail: natelasukhanova@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 12.04.2024.

Поступила после рецензирования 19.04.2024.

Принята в печать 30.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Natella V. Sukhanova — ophthalmologist, researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Research Center for Medical Genetics, 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4371-775X.

Svetlana I. Rychkova — Dr. Sc. (Med.), ophthalmologist, leading researcher of the Laboratory "Visual Systems", Institute for Information Transmission Problems of the RAS (Kharkevich Institute); 19, Bol'shoi Karetnyy lane, Moscow, 127051, Russian Federation; associate professor of the Department of Eye Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; associate professor of the Department of Eye Diseases, Medical Biological University of Innovations and Continuous Education of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 46, build. 8, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6764-8950.

Vera G. Likhvantseva — Dr. Sc. (Med.), professor, professor of the Department of Ophthalmology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125310, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3175-9592.

Roman I. Sandimirov — student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation.

Vitaliy V. Kadyshev — C. Sc. (Med.), geneticist, ophthalmologist, leading researcher of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Head of the Department of Ophthalmogenetics of the Institute of Higher and Additional Vocational Education, Head of the Research Clinical Center of Genetics of Eye Diseases, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation.

Rena A. Zinchenko — Dr. Sc. (Med.), Corresponding Member of the RAS, Deputy Director for Scientific Clinical Work, Head of the Laboratory of Genetic Epidemiology, Head of the Department of Health Care Organization, Public Health, and Medical Genetic Monitoring of the Institute of Higher and Additional Vocational Education, Research Center for Medical Genetics; 1, Moskvorechye str., Moscow, 115522, Russian Federation.

Contact information: Natella V. Sukhanova, e-mail: natelasukhanova@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 12.04.2024.

Revised 19.04.2024.

Accepted 30.04.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-2

Диаметр оболочек зрительного нерва при хронических миелопролиферативных заболеваниях

Э.М. Юнусова, Т.Р. Мухамадеев, Б.А. Бакиров

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить диаметр оболочек зрительных нервов (ДОЗН) при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) у пациентов с хроническими миелопролиферативными заболеваниями (ХМПЗ).

Материал и методы: в исследование включены 32 пациента (64 глаза) с установленным диагнозом ХМПЗ и 28 добровольцев (56 глаз) без ХМПЗ, сопоставимых по полу и возрасту. У многих пациентов в анамнезе имелись сердечно-сосудистые заболевания (возможно, на фоне длительного применения специфической таргетной терапии). Всем обследованным проведена комплексная офтальмологическая диагностика, включающая УЗИ глазного яблока и орбиты, а также лабораторное обследование — общий анализ крови с коагулограммой.

Результаты исследования: у большей части (81,3%) обследованных с ХМПЗ обнаружено одно- или двустороннее увеличение ДОЗН. Проведенный анализ показал, что ДОЗН у пациентов с ХМПЗ на фоне увеличенного количества лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена и сниженного уровня гемоглобина в крови был существенно выше, чем у обследованных без ХМПЗ в анамнезе. Корреляционная связь ДОЗН была обнаружена со всеми исследуемыми гематологическими показателями, причем у пациентов с ХМПЗ больше, чем у обследуемых из группы контроля. Так, у больных с ХМПЗ выявлена средняя отрицательная связь между ДОЗН и уровнем гемоглобина, слабая положительная связь между ДОЗН и уровнем лейкоцитов, средняя положительная связь между ДОЗН и уровнями тромбоцитов и фибриногена.

Заключение: по данным УЗИ глазного яблока и орбиты обнаружено увеличение ДОЗН у больных с ХМПЗ на фоне изменения гематологических показателей. Не исключается появление данного симптома как раннего признака сосудистых осложнений на фоне длительного специфического лечения. Увеличение ДОЗН указывает на повышенное внутричерепное давление. С целью сохранения зрительных функций и исключения угрожающих жизни осложнений со стороны центральной нервной системы вследствие прогрессирования основного заболевания больным с ХМПЗ, в частности с увеличением ДОЗН, рекомендуется более тщательное наблюдение.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронические миелопролиферативные заболевания, диаметр оболочек зрительных нервов, ультразвуковое исследование, реология крови, сосудистые осложнения, хронический миелоидный лейкоз, истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитозия, внутричерепная гипертензия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Юнусова Э.М., Мухамадеев Т.Р., Бакиров Б.А. Диаметр оболочек зрительного нерва при хронических миелопролиферативных заболеваниях. *Клиническая офтальмология*. 2024;24(2):55–59. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-2.

Optic nerve sheath diameter in chronic myeloproliferative disorders

E.M. Yunusova, T.R. Mukhamadeev, B.A. Bakirov

Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to evaluate the optic nerve sheath diameter (ONSD) in patients with chronic myeloproliferative disorders (MPD) using ultrasound (US).

Patients and Methods: the study included 32 patients (64 eyes) with established chronic MPD and 28 gender- and age-matched healthy volunteers (56 eyes) without chronic MPD. Several patients had a history of cardiovascular diseases, which may be related to long-term use of specific target therapy. All patients underwent a comprehensive eye examination, which included eye and orbit ultrasonography, as well as laboratory tests such as complete blood count (CBC) and coagulation test.

Results: the majority (81.3%) of patients had either unilateral or bilateral increases in ONSD. Furthermore, ONSD was found to be significantly greater in patients with chronic MPD who also had increased white blood cell count, platelet count, and fibrinogen levels, as well as decreased hemoglobin levels, compared to those without a history of chronic MPD. The correlation was stronger in patients with chronic MPD than in the control group. Correlations were found between ONSD and all studied hematologic parameters. A moderate negative correlation was found between ONSD and hemoglobin, a weak positive correlation between ONSD and WBC count, and a moderate positive correlation between ONSD and platelet and fibrinogen in patients with chronic MPD.

Conclusion: an increase in ONSD was detected by eye and orbit US in patients with chronic MPD who also had hematologic abnormalities. This symptom may be an early sign of vascular complications secondary to long-term specific treatment. An increase in ONSD can illustrate increased intracranial pressure. For patients with chronic MPD, it is recommended to have more detailed follow-up to prevent vision loss and life-threatening complications in the central nervous system due to disease progression, in particular, those with an increase in ONSD.

KEYWORDS: chronic myeloproliferative diseases, optic nerve sheath diameter, ultrasound, blood rheology, vascular complications, chronic myeloid leukemia, true polycythemia, essential thrombocythemia, intracranial hypertension.

FOR CITATION: Yunusova E.M., Mukhamadeev T.R., Bakirov B.A. Optic nerve sheath diameter in chronic myeloproliferative disorders. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(2):55–59 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-2.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические миелопролиферативные заболевания (ХМПЗ) — патологические состояния организма, характеризующиеся неконтролируемым делением клеток крови. Наиболее часто в этой обширной группе заболеваний встречаются хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ), истинная полицитемия (ИП) и эссенциальная тромбоцитемия (ЭТ). В основе развития данных нозологий лежат генетические мутации, обусловленные влиянием внутренних и внешних факторов, в результате чего происходит повреждение гемопоэтической клетки, которое дает начало всем типам форменных элементов. В результате в костном мозге образуется большое количество клеток-предшественников эритроцитарного, лейкоцитарного и тромбоцитарного типов. Поражаться может как один, так и сразу несколько ростков кроветворения.

Повреждение при ХМПЗ носит системный характер, описаны случаи вовлечения в патологический процесс органа зрения и головного мозга [1–3]. Клинические проявления могут носить первичный (лейкемическая инфильтрация тканей) и вторичный (изменения вследствие гематологических нарушений) и на фоне проводимого лечения характер [4]. Важно отметить, что химиотерапия и таргетная терапия, в частности ингибиторы тирозинкиназы (ИТК), используемые для лечения пациентов с ХМПЗ, обладают кардио- и цереброваскулярной токсичностью, что еще больше усугубляет гемодинамические нарушения, имеющиеся у больных [5].

У пациентов с гемобластомами имеются риски повышения внутричерепного давления (ВЧД) вследствие прямой лейкемической инфильтрации структур центральной нервной системы (ЦНС), тромбоза венозного синуса, инфицирования мозговых оболочек на фоне иммуносупрессии. Также в литературе достаточно часто можно встретить упоминания о том, что нарушения гемодинамики и реологии крови могут способствовать развитию внутричерепной гипертензии (ВЧГ), обуславливая в том числе и офтальмологическую симптоматику: снижение остроты зрения, периодически затуманенное зрение, диплопию, ограничение полей зрения. ВЧГ сопровождается повышением давления в полости черепа. Генез данного состояния сложен, может быть вызван множеством причинных факторов, в числе которых объемные процессы ЦНС, нарушения между продукцией и абсорбцией ликвора, блокада желудочковой системы мозга и т. д. [6]. При подозрении на повышенное ВЧД широко используются магнитно-резонансная томография (МРТ), компьютерная томография, люмбальная пункция. Но данные методы диагностики не всегда доступны пациентам, их применение не всегда возможно ввиду либо дороговизны, либо ряда ограничений, в том числе риска инфицирования и геморрагических осложнений при инвазивном мониторинге.

В настоящее время ультразвуковое исследование (УЗИ) зрительного нерва (ЗН) является высокоточным способом диагностики колебаний ВЧД, широко применяется в нейроофтальмологии, позволяет безопасно неинвазивно и быстро визуализировать отделы ЗН, оценивать его оболочки и взаимоотношения с окружающими тканями орбиты [7]. ЗН является частью ЦНС, а его оболочки служат продолжением оболочек головного мозга, следовательно, субарахноидальное пространство, расположенное между ЗН и его оболочкой, сообщается с субарахноидальным пространством ЦНС. Считается, что на участке выхода

из глазного яблока ЗН до его вхождения в одноименный канал наиболее податлив для изменений ВЧД, и на ранних этапах ВЧГ патология будет затрагивать именно интраорбитальный отдел ЗН [8]. Во многих клинических исследованиях показано, что увеличение диаметра оболочек зрительного нерва (ДОЗН) коррелирует с ВЧГ [9]. Так, нормальное значение ДОЗН у пациентов с нормальным ВЧД равно $3,93 \pm 0,53$ мм, а у пациентов с ВЧГ составляет $5,5 \pm 0,56$ мм [10].

Цель исследования: оценить ДОЗН при помощи УЗИ у пациентов с ХМПЗ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С февраля 2022 г. по январь 2023 г. нами было обследовано 32 пациента (18 (56,2%) женщин и 14 (43,8%) мужчин), находящихся на учете у гематолога с установленным диагнозом ХМПЗ. Среди них — 23 (71,9%) человека с ХМЛ, 5 (15,6%) с ИП, 4 (12,5%) с ЭТ. ИТК I поколения — иматиниб принимали 12 (37,5%) пациентов, ИТК II поколения — дазатиниб — 6 (18,8%), нилотиниб — 5 (15,6%), интерферон α_{2b} — 6 (18,8%), гидроксикарбамид — 3 (9,4%). Средний возраст больных — $52,5 \pm 2,7$ года. В анамнезе у 15 (46,9%) пациентов была гипертоническая болезнь, у 11 (34,4%) — атеросклероз сосудов головного мозга, у 6 (18,8%) — ишемическая болезнь сердца, у 1 (3,1%) — тромбоз артерий нижних конечностей, у 1 (3,1%) — постинфарктный кардиосклероз, острое нарушение мозгового кровообращения в позднем резидуальном периоде.

Все обследуемые подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Диагностика была выполнена на базе кафедры офтальмологии с курсом ИДПО, кафедры госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, в Центре лазерного восстановления зрения Optimed г. Уфы и в ГБУЗ РБ ГКБ № 5 г. Уфы.

Всем больным было проведено комплексное офтальмологическое обследование, включавшее УЗИ глазного яблока и орбиты, а также лабораторное обследование — общий анализ крови с коагулограммой. УЗИ глазного яблока включало измерение ДОЗН в режиме серой шкалы (2D) линейным датчиком высокого разрешения 7,5 МГц. Исследование выполнялось на приборе MySono U5 (Samsung Medison, Южная Корея). Сканирование осуществлялось в положении пациентов лежа на спине через закрытые веки, при установке глазных яблок прямо перед собой. На веки наносили ультразвуковой трансмиссионный гель. Измерение ДОЗН проводилось на расстоянии 3 мм от глазного яблока (считается, что данный сегмент ЗН наиболее податлив и растяжим вследствие повышения ВЧД). Нормальным значением ДОЗН для взрослых является величина до 5 мм [8]. С целью диагностики изменений лабораторных показателей крови на момент обследования пациенты сдали общий анализ крови и коагулограмму, у них оценивали уровень гемоглобина, лейкоцитов, тромбоцитов и фибриногена.

Для сравнения была набрана контрольная группа из 28 добровольцев без ХМПЗ (средний возраст $50,1 \pm 2,5$ года), которым также было проведено УЗИ глазного яблока и орбиты с доплерографией сосудов и выполнен общий анализ крови с коагулограммой. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. В анамнезе у 11 (39,3%) человек была гипертоническая болезнь, у 6 (21,4%) — атеросклероз сосудов головного мозга, у 4 (14,3%) — ишемическая болезнь сердца.

Статистическая обработка полученного материала проводилась при помощи программ Microsoft Excel 2204 и RStudio версии 4.2.2. Применяли стандартные методы описательной статистики с расчетом критерия Манна — Уитни и корреляционный анализ данных.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Важно отметить, что большая часть пациентов с ХМПЗ — 27 (84,4%) человек ранее не проходили комплексного обследования у офтальмолога. Основными жалобами во время приема были: ухудшение зрения — у 17 (53,1%) человек, периодически затуманенное зрение — у 19 (59,4%), мелькание мушек перед глазами — у 14 (43,8%), головная боль, головокружение — у 23 (71,9%). У 26 (81,3%) обследованных с ХМПЗ было выявлено одно- или двустороннее увеличение ДОЗН и, соответственно, расширение периневрального пространства (рис. 1). Примечательно, что при офтальмоскопии у многих больных была выявлена патология сосудистого калибра в виде расширения, извитости ретинальных вен без признаков застойного диска ЗН (рис. 2).

Как показано в таблице, у пациентов с ХМПЗ на фоне повышенного количества лейкоцитов, тромбоцитов, фибриногена и сниженного уровня гемоглобина в крови ДОЗН был статистически значимо выше, чем в контрольной группе. По результатам корреляционного анализа, в группе контроля достоверной связи между ДОЗН и исследуемыми гематологическими показателями обнаружено не было. У больных с ХМПЗ выявлена средняя отрицательная связь между ДОЗН и уровнем гемоглобина ($r=-0,33$; $p=0,07$), слабая положительная связь между ДОЗН и уровнем лейкоцитов ($r=0,26$; $p=0,12$), средняя положительная связь между ДОЗН и уровнями тромбоцитов ($r=0,32$; $p=0,071$) и фибриногена ($r=0,45$; $p=0,009$).

Всем пациентам с увеличенным ДОЗН была проведена МРТ головного мозга — также были выявлены признаки ВЧГ без очаговой патологии, рекомендована консультация невролога с целью лечения ВЧГ.

ОБСУЖДЕНИЕ

В литературе довольно часто можно встретить сообщения об идиопатической ВЧГ (*pseudotumor cerebri*). Этиология ее развития до конца неясна, но возникновение данного синдрома связывают с целым рядом патологических состояний, среди которых упоминают и лейкозы. В таких случаях повышение ВЧД расценивают как вторичное, поскольку считается, что устранение причинных факторов способствует его разрешению. Среди методов диагностики данного состояния отмечают ультразвуковые методы исследования. У больных обнаруживают расширение периневрального субарахноидального пространства, ЗН при этом оказывается суженным при статистически значимом увеличении диаметра его оболочек [11].

Демонстрируя случаи ВЧГ при гематологических нарушениях, авторы указывают на связь развития этого состояния с реологическими изменениями крови, сопровождающимися гемобластозы [12, 13]. При ХМПЗ происходят процессы подавления нормального гемопоэза, часто у пациентов наблюдается анемия и возникает усиленная пролиферация патологических кровяных клеток. Нередко у больных с гемобластозами наблюдаются тромботические осложнения как вследствие увеличения количества в крови

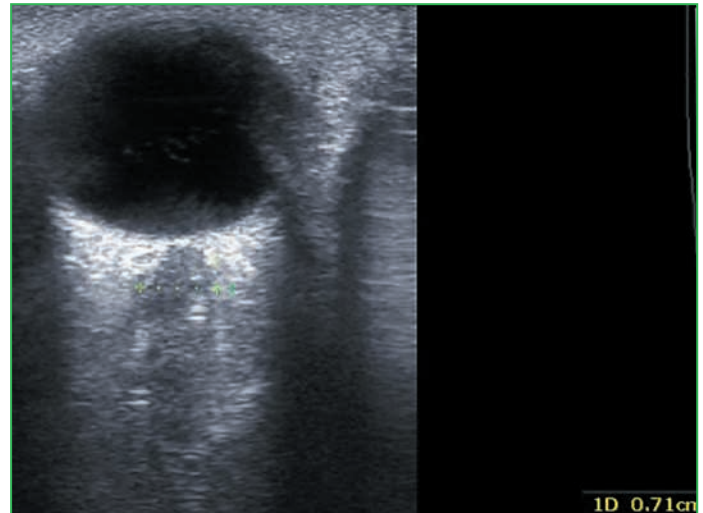


Рис. 1. Ультразвуковая картина измерения ДОЗН левого глаза у пациентки Р., 24 года, с ХМЛ

Fig. 1. US to measure optic nerve sheath diameter of the left eye in a 24-year-old patient with chronic myelogenous leukemia



Рис. 2. Глазное дно левого глаза пациентки Р., 24 года, с ХМЛ

Fig. 2. Eye fundus of the same patient's left eye

форменных элементов, так и вследствие проявления прокоагулянтной активности опухолевого клона из-за структурной и функциональной неполноценности патологических клеток [14]. Помимо этого, гиперкоагуляционные события у больных ХМПЗ вызваны усиленным образованием прокоагулянтов бластными клетками, факторов свертывания, повышенной активацией тромбоцитов через цитокины, а также фибриногена, являющегося маркером воспаления и обладающего протромботической активностью [13, 15].

P.V. Sharma et al. [16] описывают клиническое наблюдение ВЧГ, подтвержденной данными МРТ головного мозга, у пациентки с ХМЛ. Больная жаловалась на головные боли и нечеткое зрение. При лабораторном обследовании в общем анализе крови у женщины выявили лейкоцитоз и тромбоцитоз, несмотря на проводимую специфическую тера-

Таблица. Результаты исследования показателей ДОЗН и гематологических данных у пациентов с ХМПЗ и группы контроля, Me [Q1; Q3]**Table.** ONSD and hematologic test results in patients with chronic MPD and controls, Me [Q1; Q3]

Параметр Parameter	Пациенты с ХМПЗ Patients with chronic MPD (n=32)	Группа контроля Controls (n=28)
Диаметр оболочек зрительного нерва, мм / Optic nerve sheath diameter, mm	6,0 [5,0; 6,5]*	4,7 [4,2; 5,0]
Гемоглобин, г/л / Hemoglobin, g/l	119,0 [104,5; 125,2]*	134,0 [128,2; 139,2]
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л / White blood cells, $\times 10^9$ /l	9,9 [7,9; 12,3]*	6,9 [5,9; 8,0]
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л / Platelets, $\times 10^9$ /l	458,5 [224,5; 647,0]*	253,0 [206,8; 298,8]
Фибриноген, г/л / Fibrinogen, g/l	4,8 [3,6; 5,5]*	3,0 [2,6; 3,8]

Примечание. * — $p < 0,001$.Note. * — $p < 0.001$.

пию. Авторы объясняют развитие ВЧГ у пациентки плохой абсорбцией спинномозговой жидкости из-за сопротивления ее оттоку, вызванного увеличением количества форменных элементов крови, в частности лейкоцитов.

Достаточно часто зарубежные ученые упоминают о ВЧГ, возникшей вследствие тромбоза венозного синуса у пациентов с ХМПЗ на фоне увеличения вязкости крови [17]. У обследованных нами больных по данным МРТ головного мозга такой находки обнаружено не было. В публикации P.Y. Sim et al. [18] встречается предположение, что повышение ВЧД при гиперкоагуляции крови может быть вызвано повышением венозного давления без истинного тромбоза венозного синуса, что приводит к снижению скорости реорборции ликвора. Помимо этого, в данной статье авторы высказывают мнение о том, что к развитию ВЧГ также может приводить анемия, способствующая увеличению вязкости крови за счет увеличения количества тромбоцитов на фоне дефицита железа. Другой возможный механизм увеличения вязкости крови на фоне дефицита железа связан с изменением формы эритроцитов. Но у пациентов с опухолевыми заболеваниями крови зачастую анемия носит нормохромный характер с нормальным содержанием железа. В публикации [18] авторы утверждают, что ВЧГ при анемии может развиваться также за счет нарушения гемодинамики, увеличения проницаемости капилляров головного мозга и возникающей вследствие этого тканевой гипоксии ЦНС [18].

Кроме того, нельзя исключить и возможность влияния длительной терапии основного заболевания на кровообращение и циркуляцию спинномозговой жидкости. Внедрение ИТК в качестве стандарта терапии привело к революции в лечении ХМЛ, позволило увеличить продолжительность жизни больных и улучшить ее качество, но, с другой стороны, согласно клиническим наблюдениям показано, что применение препаратов из этой группы может способствовать развитию сердечно-сосудистых осложнений у пациентов либо усугубить уже имеющиеся заболевания такого характера. В основе патогенеза развития данных состояний обсуждается воздействие на эндотелий сосудистой стенки, функциональное состояние тромбоцитов, метаболизм веществ, что совместно может приводить к раннему возникновению атеросклероза как одного из факторов развития кардио- и цереброваскулярных заболеваний [5]. Атеросклеротическое поражение магистральных сосудов, а также повышенное артериальное давление нарушают действие физиологической «артерио-

венозной помпы», вызывая венозный застой. При прогрессировании процесса происходит истощение компенсаторных адаптивных возможностей коллатерального венозного оттока, что способствует ухудшению венозной циркуляции, повышению пульсового давления ликвора и возникновению доброкачественной ВЧГ и гидроцефалии с последующей атрофией головного мозга [19].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При помощи УЗИ глазного яблока и орбиты показано, что у большинства (81,3%) обследованных с ХМПЗ имеется увеличение ДОЗН, являющееся подтверждением развития ВЧГ. Проведенный анализ показал, что данное патологическое состояние коррелирует с повышенной вязкостью крови на фоне увеличения количества лейкоцитов, тромбоцитов и фибриногена, а также вследствие снижения уровня гемоглобина и развития анемии у таких пациентов. Так, у пациентов с ХМПЗ выявлена статистически значимая связь между ДОЗН и уровнем фибриногена, также обнаружена корреляционная связь с уровнями гемоглобина, лейкоцитов и тромбоцитов. Несмотря на то, что у больных на момент обследования не было выявлено очагового поражения ЦНС, по данным МРТ головного мозга, существуют риски необратимого ухудшения зрительных функций и даже слепоты вследствие атрофии волокон ЗН на фоне длительного повышения ВЧД. В связи с этим у больных с ХМПЗ возникает необходимость более частого наблюдения у гематолога, регулярного лабораторного исследования крови, может быть, коррекции основного специфического лечения, а также более детального наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой системы. Возможно, увеличение ДОЗН у таких пациентов является предиктором кардио- и цереброваскулярных осложнений таргетной терапии препаратами из группы ИТК.

Литература / References

- Dhasmana R., Prakash A., Gupta N., Verma S.K. Ocular manifestations in leukemia and myeloproliferative disorders and their association with hematological parameters. *Ann Afr Med.* 2016;15(3):97–103. DOI: 10.4103/1596-3519.188887.
- Mohamed S.F., Qatami A., Nashwan A. et al. Ophthalmologic Manifestations as Initial Presentation of Patients with Chronic Myeloid Leukemia: Report of Two Cases. *Case Rep Oncol.* 2020;13(1):7–11. DOI: 10.1159/000504928.
- Abuelgasim K.A., Alshieban S., Almubayi N.A. et al. An Atypical Initial Presentation of Chronic Myeloid Leukemia with Central Nervous System and Lymph Node Blast Crises. *Case Rep Oncol.* 2016;9(2):415–421. DOI: 10.1159/000447711.
- Руднева Л.Ф., Василькова Т.Н., Петров И.М., Пономарева М.Н. Гемобласты. Особенности поражения глаз. Тюмень: Коновалов И.С.; 2020.

- Rudneva L.F., Vasil'kova T.N., Petrov I.M., Ponomareva M.N. Hemoblastoses. Features of eye damage. Tyumen': Kononov I.S.; 2020 (in Russ.).
5. Давыдкин И.Л., Наумова К.В., Осадчук А.М. и др. Кардиоваскулярная токсичность ингибиторов тирозинкиназы у пациентов с хроническим миелолейкозом. *Клиническая онкогематология*. 2018;11(4):378–387. DOI: 10.21320/2500-2139-2018-11-4-378-387.
- Davydkin I.L., Naumova K.V., Osadchuk A.M. et al. Cardiovascular Toxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Chronic Myeloid Leukemi. *Clinical oncohematology*. 2018;11(4):378–87 (in Russ.).
6. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Елисеева Е.К. и др. Эхографические критерии оценки состояния зрительного нерва при внутричерепной гипертензии. *Российский офтальмологический журнал*. 2022;15(4):49–57. DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-49-57.
- Neroev V.V., Kiseleva T.N., Eliseeva E.K. et al. Echographic criteria for the assessment of the optic nerve condition in intracranial hypertension. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022;15(4):49–57 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2022-15-4-49-57.
7. Goeres P., Zeiler F.A., Unger B. et al. Ultrasound assessment of optic nerve sheath diameter in healthy volunteers. *J Crit Care*. 2016;31(1):168–171. DOI: 10.1016/j.jcrit.2015.10.009.
8. Нероев В.В., Киселева Т.Н., Луговкина К.В. и др. Способ ультразвуковой диагностики внутричерепной гипертензии. Патент на изобретение RU 2761751C1. Опубликовано 13.12.2021. Бюл. № 35.
- Neroev V.V., Kiseleva T.N., Lugovkina K.V. et al. Method of ultrasound diagnosis of intracranial hypertension. Patent RU 2761751C1. Published 13.12.2021. Bull. No 35 (in Russ.).
9. Илюкевич Г.В., Олецкий В.Э., Комликов С.Ю. Оценка внутричерепного давления на основании ультразвукового измерения диаметра оболочек зрительных нервов. *Экстренная медицина*. 2014;3(11):71–79.
- Ilyukovich G., Aletski V., Komlikov S. Intracranial pressure assessment by ultrasound measurement of the optic nerve sheath diameter. *Emergency medicine*. 2014;3(11):71–79 (in Russ.).
10. Якубцевич Р.Э., Романовский И.С., Белявский Н.В. Использование ультразвукового измерения диаметра оболочек зрительного нерва у пациентов с признаками отека головного мозга. В сб. труд. конф.: Актуальные проблемы медицины. Гродно, 26–27 января 2017 г. Гродно: Гродненский государственный медицинский университет. 2017:1038–1041.
- Yakubtsevich R.E., Romanovskiy I.S., Belyavskiy N.V. Use of ultrasound measurement of optic nerve sheath diameter in patients with signs of cerebral edema. In: Current problems of medicine. Grodno, January 26–27, 2017. Grodno: Grodnenskiy gosudarstvennyy meditsinskiy universitet. 2017:1038–1041 (in Russ.).
11. Астахов Ю.С., Степанова Е.Е., Бикмуллин В.Н. Доброкачественная внутричерепная гипертензия (pseudotumor cerebri). *Клиническая офтальмология*. 2001;1:8–12.
- Astakhov Yu.S., Stepanova Ye.Ye., Bikmullin V.N. Benign intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2001;1:8–12 (in Russ.).
12. Ceccato F., Occhi G., Regazzo D. et al. Gonadotropin secreting pituitary adenoma associated with erythrocytosis: case report and literature review. *Hormones (Athens)*. 2014;13(1):131–139. DOI: 10.1007/BF03401328.
13. Sussman J., Leach M., Greaves M. et al. Potentially prothrombotic abnormalities of coagulation in benign intracranial hypertension. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997;62(3):229–233. DOI: 10.1136/jnnp.62.3.229.
14. Ефремова Е.В., Волошин С.В., Папаян Л.П. и др. Проблема тромботических осложнений при Rh-негативных миелопролиферативных новообразованиях. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2022;8(1):19–28. DOI: 10.34883/PI.2022.8.1.002.
- Efremova E.V., Voloshin S.V., Papayan L.P. et al. Problems of thrombotic events in Rh-negative myeloproliferative neoplasms. *Hematology. Transfusiology. Eastern Europe*. 2022;8(1):19–28 (in Russ.). DOI: 10.34883/PI.2022.8.1.002.
15. Кольцова Е.М., Баландина А.Н., Серегина Е.А. и др. Современные аспекты патогенеза, диагностики и терапии нарушений гемостаза у детей с острыми лейкозами. *Российский журнал детской гематологии и онкологии*. 2018;5(4):74–85. DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-74-85.
- Koltsova E.M., Balandina A.N., Seregina E.A. et al. Modern aspects of the pathogenesis, diagnosis and therapy of hemostasis disorders in children with acute leukemias. *Russian Journal of Pediatric Hematology and Oncology*. 2018;5(4):74–85 (in Russ.). DOI: 10.17650/2311-1267-2018-5-4-74-85.
16. Sharma P.V., Ilyas O., Jobanputra Y. et al. Is it always cancer? A curious case of benign intracranial hypertension in chronic myeloid leukemia. *Intractable Rare Dis Res*. 2018;7(3):182–184. DOI: 10.5582/irdr.2018.01045.
17. Shen H.X., Huang X.Q., Fan C.Q. et al. Cerebral venous sinus thrombosis in polycythemia vera patients with JAK2V617F mutation. *Chin Med J (Engl)*. 2021;134(10):1251–1253. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001484.
18. Sim P.Y., Taribagil P., Woollacott I.O.C. et al. Idiopathic intracranial hypertension presenting as iron deficiency anemia: a case report. *J Med Case Rep*. 2021;15(1):45. DOI: 10.1186/s13256-020-02631-2.
19. Тодуа Ф.И., Гачечиладзе Д.Г., Берулава Д.В., Антия Т.Ю. Особенности церебральной венозной гемодинамики при хронических нарушениях мозгового кровообращения. *Медицинская визуализация*. 2012;4:104–112.
- Todua F.I., Gachechiladze D.G., Berulava D.V., Antiya T.Yu. Features of cerebral venous hemodynamics in chronic cerebrovascular accidents. *Medical Visualization*. 2012;4:104–112 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Юнусова Эльвира Маратовна — заочный аспирант кафедры офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-4756-1687.

Мухаммадеев Тимур Рафаэльевич — д.м.н., заведующий кафедрой офтальмологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0003-3078-2464.

Бакиров Булат Ахатович — д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной терапии № 2 ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России; 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д. 3; ORCID iD 0000-0002-3297-1608.

Контактная информация: Юнусова Эльвира Маратовна, e-mail: zainullina16@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 01.06.2023.

Поступила после рецензирования 27.06.2023.

Принята в печать 20.07.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Elvira M. Yunusova — in absentia postgraduate student of the Department of Ophthalmology with the Course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4756-1687.

Timur R. Mukhamadeev — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Ophthalmology with the Course of the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3078-2464.

Bulat A. Bakirov — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Hospital Therapy No. 2, Bashkir State Medical University; 3, Lenin str., Ufa, 450008, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3297-1608.

Contact information: Elvira M. Yunusova, e-mail: zainullina16@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 01.06.2023.

Revised 27.06.2023.

Accepted 20.07.2023.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-3

Акустическая визуализация склерального оттока водянистой влаги после хирургической резекции склеры

А.Ю. Казанцева, Е.А. Корчуганова

РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить функциональную состоятельность сформированных путей оттока водянистой влаги (при помощи ультразвуковой биомикроскопии (УБМ)) у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и вторичной постстромботической глаукомой (ВПГ) после хирургической резекции склеры (ХРС).

Материал и методы: обследовано 67 пациентов (67 глаз) с ПОУГ и 17 пациентов (17 глаз) с ВПГ III и IV стадии, которым была выполнена ХРС. Комплексное офтальмологическое обследование включало биомикроофтальмоскопию, визометрию, тонометрию по Маклакову, компьютерную периметрию, тонографию и УБМ. В ходе УБМ оценивали и фиксировали акустические признаки хирургически сформированных зон фильтрации внутриглазной жидкости: интрасклеральное пространство и высоту фильтрационной подушки (ФП). Исследование проводили в ранние (через 4 нед.) и отдаленные (через 24 и 36 мес.) сроки после ХРС.

Результаты исследования: спустя 4 нед. после ХРС у всех прооперированных пациентов сформировалась разлитая, несколько рыхлая ФП, высота ее у пациентов с ПОУГ составила в среднем $0,49 \pm 0,06$ мм, с ВПГ — $0,42 \pm 0,03$ мм (уровень ВГД в соответствующих группах — $19,0 \pm 0,25$ и $21,2 \pm 1,05$ мм рт. ст.). Через 24 мес. после ХРС высота ФП у пациентов с ПОУГ составила $0,55 \pm 0,02$ мм, с ВПГ — $0,46 \pm 0,04$ мм, средний уровень ВГД — $18,00 \pm 0,31$ и $20,1 \pm 0,65$ мм рт. ст. соответственно. К концу срока наблюдения (36 мес.) у большинства пациентов ФП имела тенденцию к уплощению, ее высота у пациентов с ПОУГ в среднем составила $0,40 \pm 0,06$ мм, у пациентов с ВПГ — $0,34 \pm 0,02$ мм на фоне компенсированного ВГД.

Заключение: с помощью УБМ были получены достоверные признаки формирования ФП, которые сохранялись более 3 лет после непроникающей операции ХРС на фоне стабильного офтальмотонуса у пациентов с ПОУГ и ВПГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хирургическая резекция склеры, увеосклеральный отток, ультразвуковая биомикроскопия, гипоехогенное интрасклеральное пространство, фильтрационная подушка, уровень ВГД.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Казанцева А.Ю., Корчуганова Е.А. Акустическая визуализация склерального оттока водянистой влаги после хирургической резекции склеры. Клиническая офтальмология. 2024;24(2):60–63. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-3.

Acoustic visualization of scleral outflow after surgical scleral resection

A.Yu. Kazantseva, E.A. Korchuganova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to assess the functionality of new surgical outflow pathways by ultrasound biomicroscopy (UBM) in primary open-angle glaucoma (POAG) and neovascular glaucoma (NVG) after surgical scleral resection (SSR).

Patients and Methods: a total of 67 patients (67 eyes) with advanced and end-stage POAG and 17 patients (17 eyes) with advanced and end-stage NVG who underwent SSR were examined. Eye examinations included biomicrophthalmoscopy, visual acuity measurement, IOP measurement using a Maklakov applanation tonometer, automated perimetry, tonography, and UBM. UBM was employed to evaluate the acoustic signs of new surgical filtering areas, namely the intrascleral space and filtering bleb (FB) height. UBM was performed in the early (4 weeks) and late (24 and 36 months) postoperative periods following SSR.

Results: 4 weeks after SSR, a diffuse, somewhat loose FB was observed in all patients. The mean FB height was 0.49 ± 0.06 mm in patients with POAG and 0.42 ± 0.03 mm in patients with NVG. The mean IOP was 19.0 ± 0.25 mm Hg and 21.2 ± 1.05 mm Hg, respectively. Twenty-four months after SSR, FB height was 0.55 ± 0.02 mm in patients with POAG and 0.46 ± 0.04 mm in patients with NVG. Mean IOP was 18.00 ± 0.31 mm Hg and 20.1 ± 0.65 mm Hg, respectively. By the conclusion of the follow-up period (36 months), the FB exhibited a tendency towards flattening in the majority of patients, with an average height of 0.40 ± 0.06 mm in patients with POAG and 0.34 ± 0.02 mm in patients with NVG (controlled IOP).

Conclusion: UBM provided reliable evidence of FB formation, which persisted for more than three years following non-penetrating SSR in the context of controlled IOP in POAG and NVG.

KEYWORDS: surgical scleral resection, uveoscleral outflow, ultrasound biomicroscopy, hypoechoic intrascleral space, filtering bleb, IOP.

FOR CITATION: Kazantseva A.Yu., Korchuganova E.A. Acoustic visualization of scleral outflow after surgical scleral resection. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2024;24(2):60–63 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-3.

ВВЕДЕНИЕ

Глаукома остается ведущей патологией в структуре причин инвалидности по профилю «офтальмология», несмотря на доступность гипотензивных препаратов и совершенствование лазерных и хирургических антиглаукомных методик [1–4].

При всех преимуществах операций перфорирующего типа непроникающие операции отличаются в первую очередь малым количеством осложнений и более щадящей техникой [5–9] и направлены на частичное улучшение оттока по основному дренажному пути без создания прямого сообщения с передней камерой глаза.

Однако их эффективность значительно снижается при далеко зашедшей и терминальной стадиях глаукомного процесса, что требует тщательного наблюдения за пациентами и использования методик, позволяющих прогнозировать гипотензивный эффект с целью сохранения зрительных функций [10]. Повышенный интерес к непроникающим операциям сконцентрировал внимание офтальмологов на методах исследования, позволяющих изучить морфологические структуры дренажной системы, участвующие в фильтрации водянистой влаги. Такими исследованиями в настоящее время являются оптическая когерентная томография (ОКТ) и ультразвуковая биомикроскопия (УБМ) [11, 12].

Оптическая когерентная томография глаза — это информативный и безопасный метод оценки морфофункционального состояния зоны антиглаукомной операции. Высокая разрешающая способность позволяет детально визуализировать все структуры зоны вмешательства, оценить их морфометрические характеристики и оптическую плотность тканей [12]. В то же время стоит отметить, что ОКТ не входит в стандарт оснащения дневного стационара и офтальмологического отделения в соответствии с приложением № 14 приказа Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 902Н¹. Это обстоятельство затрудняет широкое использование данного метода в практической деятельности офтальмолога.

Ультразвуковая биометрия была разработана в 1990 г. Методика позволяет прижизненно исследовать структуры переднего сегмента глаза и оценивать состоятельность сформированных оперативным способом путей оттока внутриглазной жидкости (ВГЖ) после антиглаукомных операций [13].

В основе УБМ лежит концепция отражения ультразвуковых волн тканями глаза. Ее разрешающая способность составляет 25–50 мкм. Изменение акустической рефлексивности с высоким разрешением в режиме реального времени позволяет показать изменения плотности структур и границы разделов тканей через изменения уровня яркости сигнала [14].

Так, например, в исследовании [14] были проанализированы данные УБМ после непроникающей глубокой склерэктомии (НГСЭ) в сроки от 1 года до 10 лет после операции. Установлено, что в послеоперационном периоде дренажная система сохраняла фильтрующие функции на фоне компенсации ВГД, а появление акустически негативных щелей — тоннелей — создавало картину образования других путей движения ВГЖ. В то же время у ряда пациентов была зафиксирована ретенция ВГЖ с нарушением офтальмотонуса, обусловленная формированием толстого склерального лоскута и кровоизлияниями в зону операции. При помощи УБМ в дренажной зоне был выявлен пролиферативный процесс, который был запущен, вероятно, низкой фильтрующей функцией трабекуло-десцеметовой мембраны [14].

Наше исследование направлено на изучение акустических структур, участвующих в оттоке водянистой влаги в разные сроки после непроникающей операции хирургической резекции склеры (ХРС), что позволит прогнозировать длительное сохранение склерального оттока. Способ лечения, предложенный О.А. Румянцевой и Е.А. Корчугановой, обеспечивает улучшение оттока водянистой влаги через склеру по увеосклеральному пути и позволяет снизить повышенное внутриглазное давление (ВГД) у больных с далеко зашедшей и терминальной стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ) [15–17].

Цель исследования: оценить функциональную состоятельность сформированных путей оттока водянистой влаги (при помощи УБМ) у пациентов с ПОУГ и ВПГ после ХРС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группу исследования вошло 67 пациентов (67 глаз) с ПОУГ и 17 пациентов (17 глаз) с ВПГ III и IV стадии, перенесших ХРС. Исследование одобрено комитетом по этике научных исследований РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России (протокол № 161 от 30.01.2017).

Критерии невключения: высокая миопия, системные заболевания соединительной ткани и склериты.

Пациентам проводилось комплексное офтальмологическое обследование, включающее стандартные методики для изучения гидродинамики и зрительных функций (биомикрофтальмоскопия, визометрия, компьютерная периметрия, тонометрия по Маклакову и тонография).

Техника проведения ХРС подробно описана нами ранее [18].

Для визуального подтверждения склерального оттока нами использовалась УБМ, которая позволила оценить морфологические структуры зоны операции и прогнозировать гипотензивный эффект. Исследование выполняли на приборе HiScan (OPTIKON, Италия) в положении лежа на спине после предварительной эпibuльбарной анестезии раствором 0,4% оксипрокаина. В конъюнктивальный свод помещали силиконовую глазную чашечку, заполненную контактной средой (физиологический раствор) для более точной передачи ультразвуковых волн в глаз. Далее в иммерсионную среду погружали головку ультразвукового излучателя и располагали ее таким образом, чтобы расстояние до роговицы не превышало 1 мм. Медленное перемещение датчика относительно исследуемых структур по 4 меридианам позволило получить меридиональные срезы. В ходе исследования оценивали и фиксировали акустические признаки хирургически сформированных зон фильтрации ВГЖ — интрасклеральное пространство (эхогенность акустической щели) и высоту фильтрационной подушки (ФП; расстояние от конъюнктивы до дна склерального ложа в центральной его части).

Исследование проводили в ранние (через 4 нед.) и отдаленные (через 24 и 36 мес.) сроки после ХРС.

Статистический анализ данных проведен на персональном компьютере при помощи электронных таблиц MS Excel 2010 и пакета прикладных программ SPSS Statistics 13 с оценкой критерия достоверности (p) по Стьюденту и критерия согласия Пирсона (χ^2).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках настоящей статьи необходимо напомнить, что после ХРС у пациентов с ПОУГ и ВПГ удалось нормализовать гидродинамику глаза: снизить уровень ВГД на 83,6 и 64,7% соответственно, ($p \leq 0,05$) и усилить коэффициент легкости оттока у пациентов с ПОУГ на $0,07 \pm 0,006$ мм³/мин/мм рт. ст., с ВПГ — на $0,08 \pm 0,007$ мм³/мин/мм рт. ст. ($p < 0,05$), что позволило ослабить медикаментозный гипотензивный режим (на 35,9 и 33,2% соответственно) [18].

Проведенный анализ акустических характеристик тканей в зоне ХРС позволил определить признаки функцио-

¹ Приказ Министерства здравоохранения РФ от 12 ноября 2012 г. № 902Н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи взрослому населению при заболеваниях глаза, его придаточного аппарата и орбиты» (в ред. приказов Минздрава России от 09.06.2020 № 558н, от 01.02.2022 № 44н).

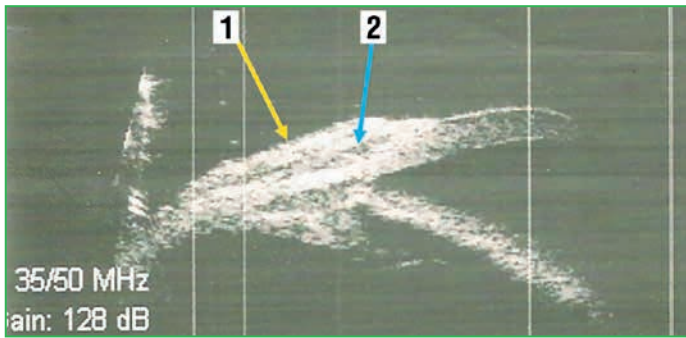


Рис. 1. Сканограмма зоны операции пациента И., 65 лет, со вторичной ПТГ IIIa стадии через 4 нед. после ХРС.

Здесь и на рис. 2, 3: 1 — ФП, 2 — гипоехогенная акустическая щель

Fig. 1. UBM of the surgical area of a 65-year-old man with advanced NTG (controlled IOP) 4 weeks after SSR.

Here and on fig 2, 3: 1, filtering bleb, 2, hypoechoic acoustic gap

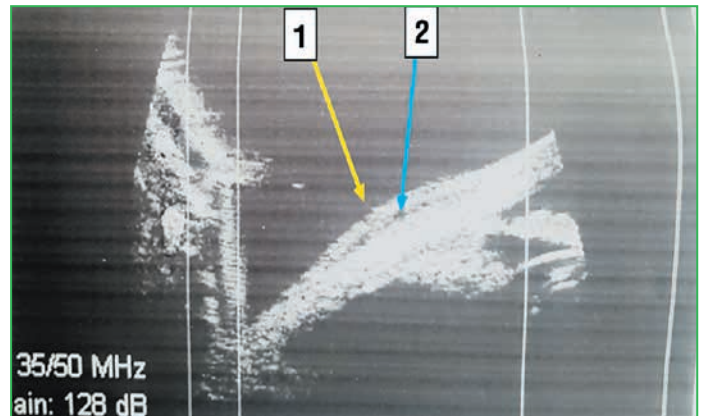


Рис. 2. Сканограмма зоны операции пациента Л., 58 лет, с ПОУГ IIIa стадии через 24 мес. после ХРС

Fig. 2. UBM of the surgical area of a 58-year-old man with advanced POAG (controlled IOP) 24 months after SSR

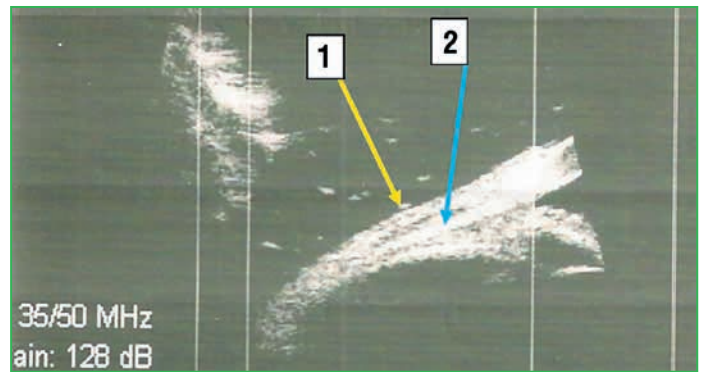


Рис. 3. Сканограмма зоны операции пациента Ш., 45 лет, с ВПГ IVa стадии через 36 мес. после ХРС

Fig. 3. UBM of the surgical area of a 45-year-old man with end-stage NTG (controlled IOP) 36 months after SSR

нальной активности дренажной системы и выявить соотношения структур в зоне оперативного пособия.

Согласно данным УБМ, выполненной спустя 4 нед. после ХРС, у всех прооперированных пациентов формировалась разлитая, несколько рыхлая ФП, высота ее у пациентов с ПОУГ составила в среднем $0,49 \pm 0,06$ мм, с ВПГ — $0,42 \pm 0,03$ мм (уровень ВГД в среднем составил $19,0 \pm 0,25$ и $21,2 \pm 1,05$ мм рт. ст. соответственно). При УБМ визуализировалось интрасклеральное пространство как акустическая щель средней плотности (рис. 1).

Спустя 24 мес. после ХРС ФП была выражена, среднее значение ее высоты у пациентов с ПОУГ составило $0,55 \pm 0,02$ мм, с ВПГ — $0,46 \pm 0,04$ мм, а среднее значение уровня ВГД было равно $18,00 \pm 0,31$ и $20,1 \pm 0,65$ мм рт. ст. соответственно. Интрасклеральное пространство в обеих группах регистрировалось в виде акустической щели с низкой эхогенностью (рис. 2). Выявленная картина свидетельствовала о беспрепятственной фильтрации водянистой влаги через истонченную склеру и заполняемости ВГЖ интрасклерального пространства.

К концу срока наблюдения (36 мес.) у большинства пациентов ФП характеризовалась тенденцией к уплотнению, ее высота у пациентов с ПОУГ в среднем составила $0,40 \pm 0,06$ мм, у пациентов с ВПГ — $0,34 \pm 0,02$ мм на фоне компенсированного ВГД. При УБМ в обеих группах визуализировалась гипоехогенная акустическая щель (рис. 3). Результаты, полученные в отдаленные сроки, свидетельствовали о сохранении процесса фильтрации на фоне менее выраженной ФП. Статистически значимых различий высоты ФП и степени эхогенности интрасклерального пространства между группами ПОУГ и ВПГ на всем протяжении наблюдения выявлено не было ($p > 0,1$).

ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении УБМ (по данным сканограмм) спустя 1 мес. после ХРС у всех прооперированных пациентов наблюдалась акустическая щель (или интрасклеральное пространство) со средней степенью эхогенности. Через 24 и 36 мес. после оперативного лечения при УБМ визуализировалась гипоехогенная акустическая щель, что указывает на беспрепятственную фильтрацию водянистой влаги.

Ранее было показано, что после НГСЭ отмечается генерализация пролиферативного процесса во всех зонах дренажной системы с переходом в его завершающую стадию —

фиброзирование (нарастание акустической плотности структур) на фоне декомпенсации офтальмотонуса [19].

В ходе настоящего исследования по изучению состояния склерального оттока после ХРС не получено данных, свидетельствующих об увеличении эхогенности интрасклерального пространства в отдаленный период наблюдения как о возможном индикаторе пролиферации тканей глаза. Данное обстоятельство, вероятно, связано с тем, что при непроникающей ХРС иссекаются эписклера, богатая кровеносными сосудами, и тенозная оболочка. Предложенная оперативная тактика позволяет снизить риски избыточного рубцевания и сохранить беспрепятственную фильтрацию водянистой влаги через истонченную склеру в зоне хирургического воздействия. Причем такой механизм увеосклерального оттока в зоне проекции цилиарного тела и эхогенность структур глаза после ХРС идентичны у пациентов с ПОУГ и ВПГ [15].

Выводы

1. Впервые с помощью методики УБМ в отдаленные сроки (до 3 лет) после ХРС были получены достоверные признаки формирования ФП и оценено состояние зоны фильтрации водянистой влаги у пациентов с ПОУГ и ВПГ.
2. По данным УБМ после ХРС происходит беспрепятственная активная фильтрация водянистой влаги через склеру, что подтверждается наличием выраженной

акустической щели, свидетельствующей о достаточной заполняемости ВГЖ интрасклерального пространства.

3. Метод УБМ показал свою информативность и возможность его применения в амбулаторных условиях. При повышении экзогенности акустической щели (интрасклерального пространства) или снижении высоты ФП в отдаленные сроки наблюдения после оперативного лечения следует установить более тщательный контроль за уровнем ВГД и, при необходимости, корректировать тактику ведения с целью сохранения зрительных функций.

Литература / References

- Tham Y.C., Li X., Wong T.Y. et al. Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081–2090. DOI: 10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
- Quaranta L., Riva I., Katsanos A. et al. Safety and efficacy of travoprost solution for the treatment of elevated intraocular pressure. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:633–643. DOI: 10.2147/OPTH.S61444.
- Бабушкин А.Э., Матюхина Е.Н., Оренбуркина О.И. Применение фистулизирующих операций при рефрактерной глаукоме. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2014;1:99–101. Babushkin A.E., Matyukhina E.N., Orenburkina O.I. The use of fistulizing operations in refractory glaucoma. *Point of view. East-West*. 2014;1:99–101 (in Russ.).
- Попова Е.В. Оценка эффективности методов хирургического лечения первичной открытоугольной глаукомы. *Вестник российских университетов. Математика*. 2016;4:1659–1663. Popova E.V. Evaluation of the effectiveness of surgical treatment of primary open-angle glaucoma. *Bulletin of Russian Universities. Mathematics*. 2016;4:1659–1663 (in Russ.).
- Астахов С.Ю., Астахов Ю.С., Зумбулидзе Н.Г. Современные тенденции развития не проникающей хирургии глауком. *Вестник офтальмологии*. 2014;120(3):4–7. Astakhov S.Iu., Astakhov Iu.S., Zumbulidze N.G. Present-day trends in the development of nonpenetrating surgery of glaucoma. *Vestn Oftalmol*. 2004;120(3):4–7 (in Russ.). PMID: 15216761.
- Фролов М.А., Рябей А.В., Фролов А.М. Актуальные проблемы проникающей и не проникающей хирургии как методы выбора при глаукоме. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2018;22(4):428–442. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-428-442.
- Frolov M.A., Ryabey A.V., Frolov A.M. Actual Problems of Penetrating and Non-Penetrating Surgery as Methods of Choice in Glaucoma. *RUDN Journal of Medicine*. 2018;22(4):428–442. DOI: 10.22363/2313-0245-2018-22-4-428-442.
- Петров С.Ю., Вострухин С.В., Асламазова А.Э., Шерстнева Л.В. Современная микроинвазивная хирургия глауком. *Вестник офтальмологии*. 2016;132(3):96–102. DOI: 10.17116/oftalma2016132396-102.
- Petrov S.Iu., Vostrukhin S.V., Aslamazova A.E., Sherstneva L.V. Modern methods of minimally invasive glaucoma surgery. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2016;132(3):96–102 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2016132396-102.
- Петров С.Ю., Подгорная Н.Н., Асламазова А.Э. Цилиохориоидальная отслойка. *Национальный журнал глаукома*. 2015;14(1):94–102. Petrov S.Y., Podgornaya N.N., Aslamazova A.E. Choroidal effusion. *Russian journal of glaucoma*. 2015;14(1):94–102 (in Russ.).
- Гаврилова И.А., Чупров А.Д. Метод профилактики послеоперационных осложнений при фистулизирующих антиглаукоматозных операциях. *Точка зрения. Восток — Запад*. 2014;1:108. Gavrilova I.A., Chuprov A.D. Method of prevention of postoperative complications in fistulizing antiglaucomatous operations. *Point of view. East-West*. 2014;1:108 (in Russ.).
- Завгородняя Н.Г., Гайдаржи Т.П. Хирургическая активация естественного увеосклерального оттока и факоэмульсификация с имплантацией интраокулярной линзы в комбинированном лечении больных с сочетанием глаукомы и катаракты. *Запорожский медицинский журнал*. 2014;3(84):59–62. Zavgorodnyaya N.G., Gaidarzhi T.P. Surgical activation of natural uveoscleral outflow and Phacoemulsification with intraocular lens implantation in combined treatment of patients with a combination of glaucoma and cataracts. *Zaporozhye medical journal*. 2014;3(84):59–62 (in Russ.).
- Горбунова Н.Ю., Паштаев Н.П. Ультразвуковая биомикроскопия и оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза в различные сроки после гипотензивных операций с применением перфорированного дренажа из дигеля у больных с рефрактерной глаукомой. *Вестник ОГУ*. 2007;78:64–66. Gorbunova N.Yu., Pashtayev N.P. Ultrasound biomicroscopy and optical coherence tomography of the anterior segment of the eye at various times after hypotensive operations using perforated gel drainage in patients with refractory glaucoma. *Vestnik OGU*. 2007;78:64–66 (in Russ.).
- Тахчиди Е.Х., Козлова Н.А. Оптическая когерентная томография переднего отрезка глаза и ее применение для оценки зоны антиглаукоматозной операции. *Практическая медицина*. 2012;4(59):147–149. Takhchidi E.K., Kozlova N.A. Optical coherence tomography of anterior segment eye and its application to estimate the area antiglaucomatous surgery. *Prakticheskaya meditsina*. 2012;4(59):147–149 (in Russ.).
- Тахчиди Х.П., Егорова Э.В., Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в диагностике патологии переднего сегмента глаза. М.: ФГУ МНТК «Микрохирургия глаза»; 2007. Takhchidi Kh.P., Egorova E.V., Uzunyan D.G. Ultrasound biomicroscopy in the diagnosis of pathology of the anterior segment of the eye. М.: FGU MNTK "Mikrokhirurgiya glaza"; 2007 (in Russ.).

- Узунян Д.Г. Ультразвуковая биомикроскопия в оценке эффективности непроникающей глубокой склерэктомии: дис. ... канд. мед. наук. М.; 2007. Uzunyan D.G. Ultrasound biomicroscopy in assessing the effectiveness of non-penetrating deep sclerectomy: thesis. М.; 2007 (in Russ.).
- Корчуганова Е.А., Румянцева О.А., Егоров Е.А. и др. Активизация дренажной функции глаза методом резекции склеры. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2015;3:130. Korchuganova E.A., Rumyantseva O.A., Egorov E.A. et al. Activation of drainage function of an eye by resection of a sclera. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2015;3:130 (in Russ.).
- Корчуганова Е.А., Румянцева О.А., Казанцева А.Ю. Техника и отдаленные результаты хирургической резекции склеры у больных первичной глаукомой. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2018;3:124–128. DOI: 10.21689/2311-7729-2018-18-3-124-128. Korchuganova E.A., Rumyantseva O.A., Kazantseva A.Yu. Technique and long-term results of surgical resection of sclera in patients with primary glaucoma. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2018;3:124–128 (in Russ.).
- Корчуганова Е.А., Румянцева О.А. Способ хирургического лечения глаукомы путем резекции склеры. Патент на изобретение RU 2587856 С1. Опубликовано 06/27/2016 (in Russ.). Korchuganova E.A., Rumyantseva O.A. Method of surgical treatment of glaucoma by resection of the sclera. Patent RU 2587856 C1. Published on 06/27/2016 (in Russ.).
- Корчуганова Е.А., Казанцева А.Ю. Хирургическая стимуляция увеосклерального оттока как альтернатива циклодеструктивным методам лечения глаукомы. *Клиническая офтальмология*. 2021;21(1):9–13. DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-9-13. Korchuganova E.A., Kazantseva A.Y. Surgical stimulation of uveoscleral outflow as an alternative to cyclodestructive methods of glaucoma treatment. *Clinical ophthalmology*. 2021;21(1):9–13 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2021-21-1-9-13.
- Cho H.J., Woo J.M., Yang K.J. Ultrasound biomicroscopic dimensions of the anterior chamber in angle-closure glaucoma patients. *Kor J Ophthalmol*. 2002;16(1):20–25. DOI: 10.3341/kjo.2002.16.1.20.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Казанцева Ангелина Юрьевна — младший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории глаукомы и дистрофических заболеваний глаза РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-2542-3734.

Корчуганова Елена Александровна — д.м.н., старший научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории глаукомы и дистрофических заболеваний глаза РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5147-0385.

Контактная информация: Казанцева Ангелина Юрьевна, e-mail: bronvis@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 15.01.2024.

Поступила после рецензирования 07.02.2024.

Принята в печать 04.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Angelina Yu. Kazantseva — junior researcher of the Research Laboratory of Glaucoma and Eye Dystrophic Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-2542-3734.

Elena A. Korchuganova — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Research Laboratory of Glaucoma and Eye Dystrophic Diseases, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5147-0385.

Contact information: Angelina Yu. Kazantseva, e-mail: bronvis@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 15.01.2024.

Revised 07.02.2024.

Accepted 04.03.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-4

Применение нового комбинированного препарата, содержащего среднецепочечные триглицериды, в лечении синдрома «сухого глаза»

Т.Н. Сафонова¹, Г.В. Зайцева¹, К.Ю. Кравец², Н.Б. Поляков³¹ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», Москва, Российская Федерация²ГЕОХИ РАН, Москва, Российская Федерация³ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: наружный слой слезной пленки представлен неполярными липидами, в состав которых входят эфиры свободных жирных кислот, триглицериды (ТГ), эфиры холестерина (Хс). Изменение их качественного и количественного состава приводит к развитию эвапоративной формы синдрома «сухого глаза» (ССГ), что требует патогенетически обоснованного лечения. Этиологическим фактором могут служить соматические заболевания, в частности сахарный диабет 2 типа (СД2).

Цель исследования: оценить эффективность нового комбинированного препарата, содержащего среднецепочечные ТГ, в лечении пациентов с ССГ.

Материал и методы: проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное контролируемое одновыборочное нерандомизированное исследование. В исследование включено 27 пациентов (средний возраст 52,5±0,5 года): 1-ю группу (n=12) составили пациенты с ССГ и СД2, 2-ю группу (n=15) — с ССГ без СД2. Пациентам выполняли инстилляцию комбинированного препарата, содержащего среднецепочечные ТГ и карбомер, в течение 1 мес. Кроме стандартных и дополнительных офтальмологических методов обследования применяли тиаскопию и масс-спектрометрию низкого разрешения с помощью прибора LCQ Fleet (Thermo Scientific, Германия).

Результаты исследования: методом масс-спектрометрии установлен сниженный уровень ТГ и Хс в обеих группах. Более низкие показатели отмечены в 1-й группе. Использование комбинированного препарата, содержащего среднецепочечные ТГ и карбомер, в течение 1 мес. улучшило функциональные показатели у пациентов 1-й группы по сравнению с исходными (p<0,05). Степень окрашивания роговицы у 94% пациентов 1-й группы соответствовала 1 баллу. У пациентов 2-й группы данный показатель остался без значимых изменений. По данным тиаскопии улучшение состояния липидного слоя было достоверно более значимо у пациентов 1-й группы (увеличение коэффициента распределения липидов и их толщины на 0,2 и 0,03 соответственно) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов 2-й группы (увеличение на 0,1 и 0,02).

Заключение: пониженный уровень ТГ и Хс при СД2 индуцирует клеточную дисфункцию и воспалительную реакцию в мейбомиевых железах, запуская процесс развития ССГ и/или ухудшая его течение. В подобной ситуации необходимо и обоснованно применение комбинированных препаратов, содержащих ТГ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: среднецепочечные триглицериды, карбомер, дисфункция мейбомиевых желез, синдром сухого глаза, масс-спектрометрия, сахарный диабет.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Кравец К.Ю., Поляков Н.Б. Применение нового комбинированного препарата, содержащего среднецепочечные триглицериды, в лечении синдрома «сухого глаза». Клиническая офтальмология. 2024;24(2):64–68.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-4.

Novel complex medication containing medium chain triglycerides for the treatment of dry eye

T.N. Safonova¹, G.V. Zaytseva¹, K.Yu. Kravets², N.B. Polyakov³¹M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation²V.I. Vernadskiy Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry, Moscow, Russian Federation³N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology & Microbiology, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the outer layer of the tear film is composed of nonpolar lipids, including free fatty acid esters, triglycerides (TG), and cholesterol esters. Alterations in their qualitative and quantitative composition can result in evaporative dry eye, which requires pathogenic treatment. Somatic comorbidities, particularly type 2 diabetes (T2D), may act as a potential etiological factor.

Aim: to assess the efficacy of a new complex medication containing medium chain TGs for the treatment of dry eye.

Patients and Methods: a single-center, observational, single-stage, controlled single-sample, non-randomized study was conducted. Twenty-seven patients (mean age 52.5±0.5 years) were included in the study. Group 1 included 12 patients with dry eye and T2D. Group 2 included 15 patients with dry eye but no T2D. Patients received a complex medication containing medium chain TGs and carbomer for one month. In addition to standard and additional eye examinations, tearscope and low-resolution mass spectrometry using LCQ Fleet (Thermo Scientific, Germany) were performed.

Results: a reduction in the levels of TG and cholesterol was demonstrated in both groups. The reduction was more significant in group 1. A complex medication containing medium chain TGs and carbomer for one month improved functional indices in group 1 patients compared with baseline ($p < 0.05$). Corneal staining grade 1 was reported in 94% of group 1 patients. In group 2, corneal staining did not change significantly. Tearscopy revealed a significant improvement in the tear film lipid layer in group 1 (an increase in the lipid distribution coefficient and lipid thickness by 0.2 and 0.03, respectively) in comparison to group 2 (an increase by 0.1 and 0.02).

Conclusions: decreased levels of TGs and cholesterol in T2D induce cellular dysfunction and inflammation in meibomian glands, thereby triggering dry eye development and/or worsening its course. In light of these considerations, complex medications containing TGs are necessary and reasonable.

KEYWORDS: medium chain triglycerides, carbomer, meibomian gland dysfunction, dry eye, mass spectrometry, diabetes.

FOR CITATION: Safonova T.N., Zaytseva G.V., Kravets K.Yu., Polyakov N.B. Novel complex medication containing medium chain triglycerides for the treatment of dry eye. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(2):64–68 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-4.

ВВЕДЕНИЕ

Липиды — органические соединения, которые присутствуют во всех клетках человеческого организма. Физиологическая роль липидов заключается в передаче нервного импульса и создании межклеточных контактов. Липиды входят в состав биологических мембран, влияя на их проницаемость [1]. Структурные и биологические свойства липидов легли в основу их классификации. Триглицериды (ТГ) являются эфирами высших жирных кислот (ЖК) и глицерина. Свойства ТГ определяются их структурными и функциональными различиями. Специфичность физико-химических свойств ТГ обусловлена кинетическими параметрами липолиза — гидролиза последовательно одной, двух и трех ЖК [2]. Молекула ТГ имеет равномерное распределение зарядов и не образует водородных связей с водой, что делает ее гидрофобной и имеет принципиальное значение для формирования липидной составляющей слезной пленки (СП) [3]. Липидный слой СП имеет сложную организацию и состоит из трех подслоев: наружного, образованного неполярными липидами (свободные ЖК, ТГ, холестеролы (Хс)), среднего, состоящего из длинных цепей липидов и эфиров стеролов, и внутреннего, представленного полярными липидами (сфингомиелины, фосфолипиды и др.). Липидный слой СП обеспечивает нормальную скорость испарения слезной жидкости с поверхности глаза, а также регулирует теплоотдачу. Источником липидов являются мейбомиевые железы (МЖ) [4, 5]. Мигательные движения век способствуют постоянному поступлению секрета желез на поверхность глаза и равномерному распределению, что обеспечивает сохранность гомеостаза глазной поверхности [6].

Стойкие качественные и количественные изменения липидного компонента приводят к развитию эвапоративной формы синдрома «сухого глаза» (ССГ) [7–9]. Следует подчеркнуть, что в составе неизмененного мейбума общее содержание ТГ ниже по сравнению с такими компонентами, как эфиры воска и Хс. Однако их количество может меняться при определенных патологических состояниях, таких как метаболический синдром, ярким примером которого является сахарный диабет 2 типа (СД2) [10]. Подтверждением является более низкое количество ТГ, эфиров воска и О-ацил-омега-гидроксижирных кислот с одновременным повышением уровня Хс и фосфолипидов, что выявлено у пациентов с СД2 и ССГ [11].

По данным зарубежных исследователей, у 35–54% пациентов, страдающих СД, диагностируют ССГ [12, 13]. В исследованиях российских ученых эта цифра достигает 79%. Кроме того, установлено, что частота встречаемости ССГ увеличивается с возрастом, причем она на 50% выше у женщин, чем у мужчин [14]. Этиологическими факторами развития дисфункции МЖ (ДМЖ) служат увеличе-

ние осмолярности и нарушение стабильности самой СП, а также изменение процесса кератинизации в устьях МЖ [15, 16]. Экспериментально установлено накопление в МЖ только короткоцепочечных ТГ, поступающих экзогенно, в отличие от среднецепочечных ТГ (СЦ-ТГ) [17]. Выявление отличий СЦ-ТГ от других видов ТГ (короткоцепочечных, длинноцепочечных и очень длинноцепочечных) стало основанием для изучения их роли в патогенезе развития гиперлиппротеинемии, метаболического синдрома и последующей возможности использования в качестве компонентов диеты для коррекции метаболизма липидов.

Нарушение качественного и количественного состава липидного слоя СП диктует необходимость применения препаратов, способных замещать и восстанавливать липидный слой СП. В этом отношении уникальным по своему составу является Артелак® Ночной (производство Bausch Health), поддерживающий все три слоя СП за счет содержания карбомера, гиалуроната натрия, глицерина и ТГ. Наличие в составе данного препарата СЦ-ТГ позволяет им встраиваться в липидный слой СП. Увеличение толщины липидного слоя за счет дополнительного введения ТГ будет снижать эвапоративный эффект и стабилизировать СП [18, 19].

Цель исследования: оценить эффективность нового комбинированного препарата, содержащего СЦ-ТГ, в лечении пациентов с ССГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все процедуры соответствовали этическим принципам Хельсинкской декларации 1964 г. Всеми пациентами было подписано информированное добровольное согласие на проведение обследования (разрешение локального этического комитета ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», протокол № 48 от 19.06.2023).

Проведено одноцентровое наблюдательное одномоментное контролируемое одновыборочное нерандомизированное исследование. Обследовано 27 пациентов: 14 женщин и 13 мужчин в возрасте от 36 до 69 лет (средний возраст $52,5 \pm 0,5$ года). Пациенты были распределены на 2 группы, сопоставимые по полу и возрасту: 1-я — с ССГ и СД2 ($n=12$), 2-я — с ССГ без СД2 ($n=15$).

Критерии исключения: острые воспалительные процессы глазного яблока и придаточного аппарата, оперативные офтальмологические вмешательства за последний год, наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний.

Всем пациентам были назначены инстилляции комбинированного увлажняющего раствора Артелак® Ночной, содержащего СЦ-ТГ, 4 р/сут, в оба глаза в течение 1 мес.

Все пациенты предъявляли жалобы на сухость, рези и дискомфорт в глазах, повышенную чувствительность

при инстилляциях глазных капель, периодическое затуманивание зрения. Пациентам проводили стандартное и дополнительное офтальмологическое обследование: оценку выраженности субъективных признаков ССГ по опроснику OSDI в баллах, тест Ширмера I, пробу Норна, окрашивание роговицы флюоресцеином, оцениваемое по Оксфордской шкале, тиаскопию. Объективную оценку состояния липидного слоя СП осуществляли методом тиаскопии. Цифровые изображения интерференционной картины липидной части СП получали с помощью осветителя оригинальной конструкции, адаптированного к фотоцелевой лампе. Снимки полученных изображений обрабатывали в компьютерной программе LacRima (регистрационный номер 2010613451). Сбор мейбума осуществляли путем сжатия века между стеклянными аппликаторами, не касаясь его края. Секрет собирали платиновым шпателем в стерильный эппендорф (без пирогенов, РНКазы, ДНКазы и ДНК) и растворяли в 600 мкл хлороформа. Специальным диагностическим методом исследования был масс-спектрометрический анализ низкого разрешения секрета МЖ на приборе LCQ Fleet, оборудованном ионной ловушкой (Thermo Scientific, Германия). В качестве ионного источника использовалась электрораспылительная ионизация, ввод пробы осуществлялся напрямую, без предварительного разделения и пробоподготовки. Результаты эффективности лечения оценивали через 1 нед. и 1 мес. после начала терапии.

Статистическую обработку данных осуществляли при помощи программы Statistica 6.1. Оценивали по одному глазу с худшими показателями на первом визите. При нормальном распределении значений показателей использовали число наблюдений (n), среднее значение (M), стандартное отклонение (SD). Среднее значение в группах сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента. Результат считали статистически значимым, если p меньше уровня значимости α при вероятности ошибки менее 5% ($p < 0,05$). Для сравнения степеней окрашивания глазной поверхности использовали сравнение частот, полученных в результате исследования, с ожидаемыми частотами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В первичной точке исследования всем группам пациентов верифицирован диагноз ССГ. При проведении масс-спектрометрического анализа в режиме положительных аддукт-ионов (M+H)⁺, (M+Na)⁺ или (M+NH₄)⁺ неполярных и нейтральных липидов был обнаружен ионный пик m/z 369,2, соответствующий пулу Xc. В мейбуме пациентов 1-й группы в количественном отношении данный пик фиксировали реже по сравнению с результатами исследования мейбума у пациентов 2-й группы, что говорит о более низком содержании Xc в мейбуме в указанной группе. Определен ряд ионных пиков m/z 647,68 и 885,79, соответствующий пулу эфиров Xc и ТГ, сигнал которых у пациентов 1-й группы был ниже, чем у пациентов 2-й группы. Через 1 нед. значительное уменьшение субъективных жалоб отметили все пациенты 1-й группы. У 71% пациентов 2-й группы уменьшилось ощущение сухости, но периодически появлялись жалобы на затуманивание зрения. Через 1 мес. вышеуказанные жалобы предъявляли 19% пациентов 2-й группы, но их выраженность была значительно ниже. Отмечена положительная динамика у пациентов в обеих группах. Результаты обследования представлены в таблице 1.

Результаты OSDI, теста Ширмера I и пробы Норна были сопоставимы в первичной точке исследования. Обследование пациентов в конечной точке исследования показало улучшение клинико-функциональных показателей у пациентов обеих групп, но динамика показателей была более выраженной у пациентов 1-й группы при внутригрупповом сравнении ($p < 0,05$). У 94% пациентов 1-й группы через 1 мес. степень окрашивания витальным красителем роговицы, оцененная по Оксфордской шкале, равнялась 1 баллу. У пациентов 2-й группы данный показатель остался без каких-либо изменений. У пациентов обеих групп наблюдали уменьшение толщины липидного слоя в первичной точке исследования. Однако у пациентов 1-й группы зафиксированы более выраженные изменения состава липидной составляющей СП, что может быть обусловлено метаболическими нарушениями на фоне СД2. На фоне инстилляций геля зафиксирована вариабельность результатов тиаскопии. Результаты представлены в таблице 2.

Выраженность улучшения состояния липидного слоя была статистически значимо большей у пациентов 1-й группы (увеличение коэффициента распределения липидов и их толщины на 0,2 и 0,03 соответственно) по сравнению с аналогичными показателями у пациентов 2-й группы (увеличение на 0,1 и 0,02). Следует отметить, что в конечной точке исследования полной нормализации показателей тиаскопии у пациентов в обеих группах достигнуто не было (см. рисунок).

ОБСУЖДЕНИЕ

Роль ТГ в метаболизме огромна — они являются одним из основных источников энергии у человека. Поступление ТГ в организм возможно двумя путями: экзогенно, т. е. с пищей,

Таблица 1. Динамика показателей при клинико-функциональном обследовании пациентов 1-й и 2-й групп

Table 1. Changes over time in clinical and functional parameters in groups 1 and 2

Группа Group	До лечения Before treatment	Через 1 нед. 1 week	Через 1 мес. 1 month
OSDI, баллы / OSDI, points			
1-я / 1 st	29,5±2,4*	23,5±3,4	17,0±3,2*
2-я / 2 nd	26,0±3,2*	22,0±3,3	16,3±2,2*
Тест Ширмера I, мм / Schirmer I, mm			
1-я / 1 st	7,3±1,2*	9,4±1,1	11,6±1,0*
2-я / 2 nd	8,4±1,1*	8,9±1,2	11,8±1,2*
Проба Норна, с / Norn test, sec			
1-я / 1 st	5,7±1,1*	5,9±1,3	6,5±1,0*
2-я / 2 nd	6,8±1,2*	6,8±1,0	8,7±1,2*
Оксфордская шкала оценки поражения глазной поверхности, баллы Oxford Scheme for grading ocular surface staining, points			
1-я / 1 st	II*	II	I*
2-я / 2 nd	II	II	II

Примечание. * статистически значимые различия ($p < 0,05-0,001$).

Note. *significant differences ($p < 0.05-0.001$).

Таблица 2. Результаты тиаскопии у пациентов 1-й и 2-й групп в первичной и конечной точках исследования
Table 2. Results of tearscoopy in groups 1 and 2 at the baseline and endpoint

Группа Group	До лечения Before treatment	Через 1 мес. After 1 month
Коэффициент распределения липидов / Lipid distribution coefficient		
1-я / 1 st	1,35 (1,15-1,5)	1,55 (1,43-1,6)
2-я / 2 nd	1,4 (0,87-1,92)	1,5 (1,3-1,81)
Интегральная толщина липидного слоя, мкм / Integral thickness of lipid layer, μm		
1-я / 1 st	0,069 (0,067-0,081)	0,072 (0,063-0,081)
2-я / 2 nd	0,070 (0,063-0,079)	0,072 (0,064-0,083)

и эндогенно. В последнем случае синтез ТГ может осуществляться из углеводов в печени с использованием глицерина или в жировой ткани. Изменение уровня ТГ связано в первую очередь с метаболическими нарушениями, в частности с наличием у пациента СД2. При СД2 развитие ССГ и ДМЖ является закономерным процессом, так как патофизиологический механизм поражения глазной поверхности предполагает как нарушение функции МЖ и, соответственно, изменение липидной составляющей, так и обратный процесс — дестабилизацию СП. ДМЖ при этом сопровождается изменением качественного состава мейбума. Установленный методом масс-спектрометрического анализа сниженный уровень ТГ в обеих группах отличается от результатов, полученных в ходе исследования некоторыми авторами [20–22]. Сравнительный анализ показал более низкий уровень ТГ у пациентов 1-й группы. В данном исследовании более низкое содержание ТГ и Хс в мейбуме у пациентов 1-й груп-

пы можно объяснить влиянием СД2 на метаболизм липидов, поскольку снижение уровня ТГ наблюдали и во 2-й группе. Полученные нами данные подтверждаются результатами J. Dinget al. [23], которые показали, что дефицит инсулина и гипергликемия могут значительно снизить содержание ТГ в клетках. Исследование S.M. Lam [22] также показало, что содержание ТГ снижается с увеличением тяжести СД. Дополнительным аргументом служит и более низкая экспрессия ТГ в коже больных с ССГ на фоне СД2 в отличие от пациентов без СД2. Это позволяет выдвинуть предположение, что снижение уровня ТГ в мейбуме является одним из факторов, нарушающих нормальный пассаж липидов в СП, и может быть характерным признаком ССГ на фоне СД2. Ответом на этот вопрос может стать исследование мейбума только посредством масс-спектрометрии высокого разрешения. Локальное применение препаратов, содержащих в своем составе ТГ, у пациентов с ССГ оправданно, поскольку пониженный уровень ненасыщенных ТГ может оказывать неблагоприятное воздействие на стабильность липидного слоя СП. Особенно это касается группы пациентов, у которых изменение глазной поверхности связано с наличием такого соматического заболевания, как СД2. Использование препарата исследования только в течение 1 мес. продемонстрировало уменьшение интенсивности субъективных ощущений, подтвержденных данными опросника OSDI, повышение стабильности СП и улучшение ее качественных характеристик. Вероятно, более продолжительное применение будет способствовать как нормализации, так и стабилизации липидной составляющей СП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пониженный уровень ТГ и Хс при СД2 индуцирует клеточную дисфункцию и воспалительную реакцию в МЖ, за-

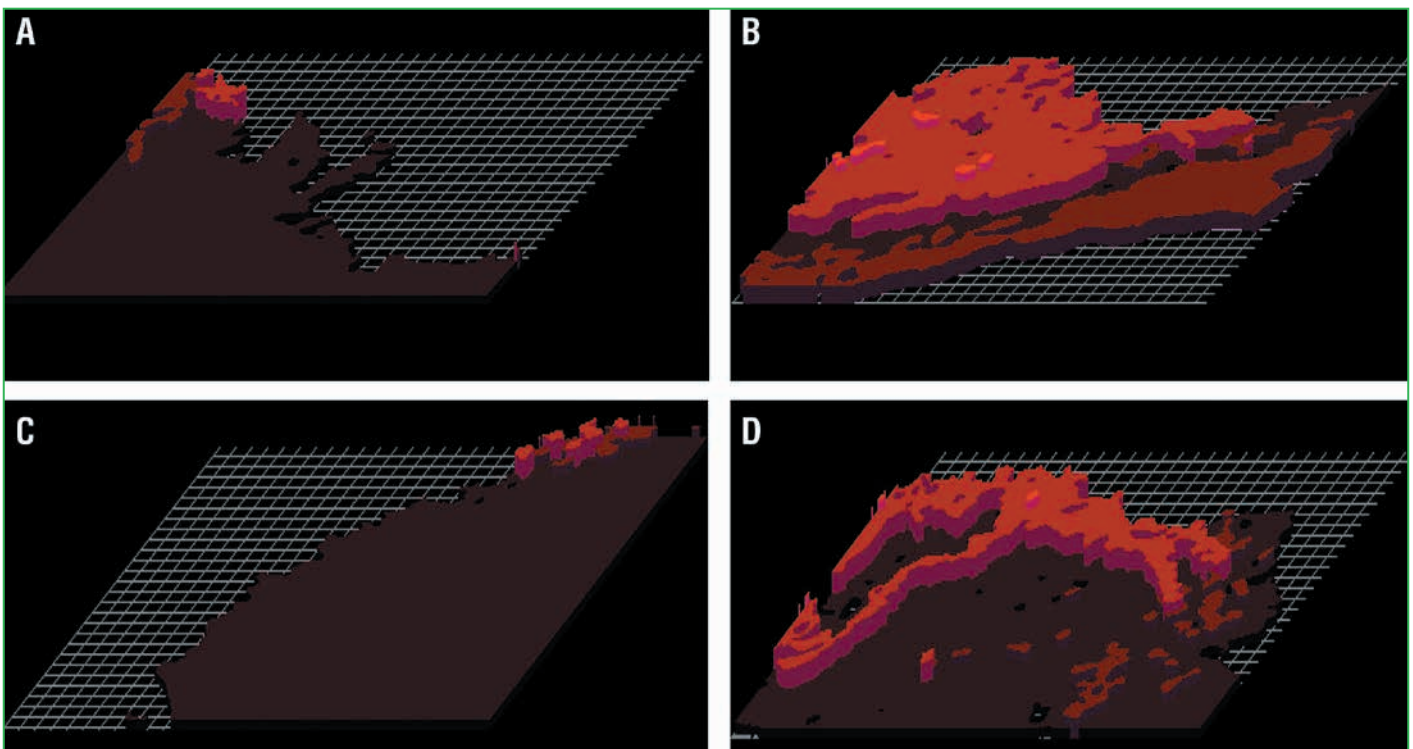


Рисунок. Результаты тиаскопии пациента 1-й группы в начальной (А) и конечной (В) точках исследования и пациента 2-й группы в начальной (С) и конечной (D) точках исследования

Figure. Results of tearscoopy in group 1 at the baseline (A) and endpoint (B) in group 2 at the baseline (C) and endpoint (D)

пуская процесс развития ССГ и/или ухудшая его течение. В подобной ситуации необходимо и обосновано применение комбинированных препаратов, содержащих ТГ, к которым относится Артелак® Ночной. Комбинация на основе ТГ может быть полноценной заменой предшествующей неэффективной терапии. ▲

Литература / References

- Rappocciolo E., Stiban J. Prokaryotic and Mitochondrial Lipids: A Survey of Evolutionary Origins. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1159:5–31. DOI: 10.1007/978-3-030-21162-2_2.
- Alves-Bezerra M., Cohen D.E. Triglyceride Metabolism in the Liver. *Compr Physiol.* 2017;8(1):1–8. DOI: 10.1002/cphy.c170012.
- Borén J., Taskinen M.R. Metabolism of Triglyceride-Rich Lipoproteins. *Handb Exp Pharmacol.* 2022;270:133–156. DOI: 10.1007/164_2021_520.
- Butovich I.A., Suzuki T., Wojtowicz J. et al. Comprehensive profiling of Asian and Caucasian meibomian gland secretions reveals similar lipidomic signatures regardless of ethnicity. *Sci Rep.* 2020;10(1):14510. DOI: 10.1038/s41598-020-71259-5.
- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Тимошенко Е.И. Химический анализ состава мейбума на фоне сахарного диабета 2-го типа. *Офтальмологические ведомости.* 2024;17(1):89–102. DOI: 10.17816/OV488056.
- Safonova T.N., Zaitseva G.V., Timoshenko E.I. Chemical analysis of meibum composition of type 2 diabetes mellitus. *Ophthalmology Reports.* 2024;17(1):89–102 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV488056.
- Bron A.J., Tiffany J.M., Gouveia S.M. et al. Functional aspects of the tear film lipid layer. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):347–360. DOI: 10.1016/j.exer.2003.09.019.
- Narang P., Donthineni P.R., D'Souza S., Basu S. Evaporative dry eye disease due to meibomian gland dysfunction: Preferred practice pattern guidelines for diagnosis and treatment. *Indian J Ophthalmol.* 2023;71(4):1348–1356. DOI: 10.4103/IJO.IJO_2841_22.
- Трубилин В.Н., Полунина Е.Г., Маркова Е.Ю. и др. Методы скрининговой диагностики дисфункции мейбомиевых желез. *Офтальмология.* 2016;13(4):235–240. DOI: 10.18008/1816-5095-2016-4-235-240.
- Trubilin V.N., Polunina E.G., Markova E.Yu. et al. Methods of Screening for Meibomian Glands Dysfunction. *Ophthalmology in Russia.* 2016;13(4):235–240 (in Russ.). DOI: 10.18008/1816-5095-2016-4-235-240.
- Сафонова Т.Н., Зайцева Г.В., Бурденный А.М., Логинов В.И. Панель генетических маркеров для прогнозирования риска развития синдрома сухого глаза различной этиологии. *Медицинский совет.* 2021;12:366–373. DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-366-373.
- Safonova T.N., Zaitseva G.V., Burdennyy A.M., Loginov V.I. Panel of genetic markers for predicting the risk of developing dry eye disease of various etiologies. *Medical Council.* 2021;12:366–373 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2021-12-366-373.
- Butovich I.A., Yuksel S., Wilkerson A. Probing dietary triacylglycerol metabolism and meibogenesis in mice: A stable isotope-labeled tracer liquid chromatography-tandem mass spectrometry study. *J Biol Chem.* 2023;299(4):103046. DOI: 10.1016/j.jbc.2023.103046.
- Yang Q., Li B., Sheng M. Meibum lipid composition in type 2 diabetics with dry eye. *Exp Eye Res.* 2021;206:108522. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108522.
- Hom M., De Land P. Self-reported dry eyes and diabetic history. *Optometry.* 2006;77(11):554–558. DOI: 10.1016/j.optm.2006.08.002.
- Manavati M.R., Rashidi M., Afkhami-Ardekani M., Shoja M.R. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol.* 2008;8:10. DOI: 10.1186/1471-2415-8-10.
- Азаматова Г.А., Азнабаев М.Т., Авхадеева С.Р. Синдром «сухого глаза» у пациентов с сахарным диабетом: распространенность, патогенез, клинические особенности. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2018;13(1):99–102.
- Azamatova G.A., Aznabaev M.T., Avkhadeeva S.R. Dry eye syndrome in patients with diabetes mellitus: prevalence, pathogenesis, clinical features. *Bashkortostan Medical Journal.* 2018;13(1):99–102 (in Russ.).
- Chhadva P., Goldhardt R., Galor A. Meibomian Gland Disease: The Role of Gland Dysfunction in Dry Eye Disease. *Ophthalmology.* 2017;124(11S):S20–S26. DOI: 10.1016/j.optha.2017.05.031.
- Rabensteiner D.F., Aminfar H., Boldin I. et al. The prevalence of meibomian gland dysfunction, tear film and ocular surface parameters in an Austrian dry eye clinic population. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(6):e707–e711. DOI: 10.1111/aos.13732.
- Butovich I.A., Wilkerson A., Yuksel S. Differential effects of dietary cholesterol and triglycerides on the lipid homeostasis in Meibomian glands. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;211:105894. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2021.105894.
- Garrigue J.S., Amrane M., Faure M.O. et al. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(9):647–661. DOI: 10.1089/jop.2017.0052.
- Szegedi S., Scheschy U., Schmidl D. et al. Effect of Single Instillation of Two Hyaluronic Acid-Based Topical Lubricants on Tear Film Thickness in Patients with Dry Eye Syndrome. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2018;34(9):605–611. DOI: 10.1089/jop.2018.0069.
- Chen J., Green-Church K.B., Nichols K.K. Shotgun lipidomic analysis of human meibomian gland secretions with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6220–6231. DOI: 10.1167/iovs.10-5687.
- Chen J., Keirse J.K., Green K.B., Nichols K.K. Expression Profiling of Nonpolar Lipids in Meibum From Patients With Dry Eye: A Pilot Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(4):2266–2274. DOI: 10.1167/iovs.16-20902.
- Lam S.M., Tong L., Yong S.S. et al. Meibum lipid composition in Asians with dry eye disease. *PLoS One.* 2011;6(10):e24339. DOI: 10.1371/journal.pone.0024339.
- Ding J., Liu Y., Sullivan D.A. Effects of Insulin and High Glucose on Human Meibomian Gland Epithelial Cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(13):7814–7820. DOI: 10.1167/iovs.15-18049.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Сафонова Татьяна Николаевна — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россоломо, д. 11, корп. А, корп. Б; ORCID iD 0000-0002-4601-0904.

Зайцева Галина Валерьевна — к.м.н., научный сотрудник отделения патологии слезного аппарата ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россоломо, д. 11, корп. А, корп. Б; ORCID iD 0000-0001-8575-3076.

Кравец Константин Юрьевич — младший научный сотрудник лаборатории инструментальных методов и органических реагентов ГЕОХИ РАН; 119991, Россия, г. Москва, ул. Косыгина, д. 19; ORCID iD 0000-0002-1647-5815.

Поляков Никита Борисович — научный сотрудник лаборатории индикации и ультраструктурного анализа микроорганизмов ФГБУ «НИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи» Минздрава РФ; 123098, Россия, г. Москва, ул. Гамалеи, д.18; ORCID iD 0000-0001-7225-2010.

Контактная информация: Сафонова Татьяна Николаевна, e-mail: safotat@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 29.02.2024.

Поступила после рецензирования 27.03.2024.

Принята в печать 19.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Tatyana N. Safonova — C. Sc. (Med.), leading researcher of the Department of Lacrimal Apparatus Disorders, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4601-0904.

Galina V. Zaytseva — C. Sc. (Med.), researcher of the Department of Lacrimal Apparatus Disorders, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8575-3076.

Konstantin Yu. Kravets — junior researcher of the Laboratory of Instrumental Methods and Organic Reagents, V.I. Vernadskiy Institute of Geochemistry and Analytical Chemistry; 19, Kosygin str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1647-5815.

Nikita B. Polyakov — researcher of the Laboratory of Indication and Ultrastructural Analysis, N.F. Gamaleya National Research Center of Epidemiology & Microbiology; 18, Gamalei str., Moscow, 123098, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7225-2010.

Contact information: Tatyana N. Safonova, e-mail: safotat@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 29.02.2024.

Revised 27.03.2024.

Accepted 19.04.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-5

Местные факторы, определяющие ответ на антиангиогенную терапию препаратами первой линии при макулярной неоваскуляризации

В.Г. Лихванцева^{1,2}, С.Г. Капкива^{1,2}, Е.Б. Третьяк¹, С.И. Рычкова^{1,3}, А.С. Геворкян², Т.Е. Борисенко⁴

¹ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Российская Федерация

²Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва, Российская Федерация

³ИППИ РАН, Москва, Российская Федерация

⁴ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: распространенность макулярной неоваскуляризации (МНВ) постоянно растет. Между тем фундаментальные данные о системных и местных факторах, определяющих ответ на лечение МНВ, пока не изучены.

Цель исследования: проанализировать исходные показатели внутриглазного давления (ВГД) и среднего перфузионного глазного давления (СПГД) у больных МНВ во взаимосвязи с ответом на антиангиогенную терапию.

Материал и методы: в ретроспективное когортное исследование включены 84 пациента (29 мужчин, 55 женщин; 92 глаза) с впервые выявленным диагнозом МНВ и признаками активности заболевания. Возраст пациентов варьировал от 52 до 97 лет (средний возраст 73,4±8,5 года). У 18 (19,5%) человек процесс был двусторонним. Изучали показатели ВГД и СПГД у всех 84 пациентов с МНВ, получавших интравитреальные инъекции афлиберцепта в фиксированном режиме. Результаты лечения оценивали клинически и морфометрически с помощью оптической когерентной томографии. Пациентов в зависимости от ответа на лечение разделили на пять подгрупп. Далее проводили корреляционный анализ между ВГД и СПГД, с одной стороны, и исходами лечения — с другой.

Результаты исследования: положительная динамика маркеров активности МНВ на фоне лечения с уменьшением площади и высоты субретинальной жидкости (коэффициенты корреляции соответственно $k=0,9432$, $p<0,01$; $k=0,58959$, $p<0,001$), уменьшением высоты и площади отслойки пигментного эпителия сетчатки ($k=0,82808$, $p<0,05$; $k=0,50221$, $p<0,05$), нивелированием экссудата под пигментным эпителием ($k=0,84515$, $p<0,05$) тесно коррелировала с исходными показателями ВГД. Корреляционная связь между ВГД и центральной толщиной сетчатки была отрицательной ($k=-0,27266$, $p<0,05$). Биомаркером, ассоциированным с идеальным ответом, был показатель 12,6 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадали. При этом значении ВГД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,737. В группе нереспондентов с ВГД <12,6 мм рт. ст. было 40% наблюдений, а в группе респондентов — 74%. Границы 95% доверительного интервала не пересекались, что свидетельствовало о статистической значимости результатов: $p=0,00784$. Определен диапазон рекомендуемых значений для хорошего ответа на лечение — 11–21 мм рт. ст.

Заключение: выявление модифицируемых факторов риска имеет чрезвычайно большое значение в практической офтальмологии, поскольку повышает шансы пациента на лучший исход лечения. Необходимы дальнейшие исследования для изучения возможности модификации ВГД с помощью гипотензивной терапии на этапе подготовки к интравитреальному введению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: макулярная неоваскуляризация, антиангиогенная терапия, фактор риска, внутриглазное давление, среднее перфузионное глазное давление.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лихванцева В.Г., Капкива С.Г., Третьяк Е.Б., Рычкова С.И., Геворкян А.С., Борисенко Т.Е. Местные факторы, определяющие ответ на антиангиогенную терапию препаратами первой линии при макулярной неоваскуляризации. Клиническая офтальмология. 2024;24(2):69–77. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-5.

Local factors determining the response to antiangiogenic therapy with first-line drugs in macular neovascularization

V.G. Likhvantseva^{1,2}, S.G. Kapkova^{1,2}, E.B. Tretyak¹, S.I. Rychkova^{1,3}, A.S. Gevorkyan², T.E. Borisenko⁴

¹A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Moscow, Russian Federation

²Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation, Moscow, Russian Federation

³Institute for Information Transmission Problems of the RAS (Kharkevich Institute), Moscow, Russian Federation

⁴M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Background: the prevalence of macular neovascularization (MNV) is on the rise. However, fundamental data on systemic and local factors determining response to the treatment of MNV have not yet been studied.

Aim: to analyze baseline intraocular pressure (IOP) and mean ocular perfusion pressure (mOPP) in patients with MNV in association with the response to antiangiogenic therapy.

Patients and Methods: this retrospective cohort study included 84 patients (29 men, 55 women; 92 eyes) with newly diagnosed MNV and signs of disease activity. The age of the patients ranged from 52 to 97 years (mean age 73.4 ± 8.5 years). In 18 (19.5%) patients, MNV was bilateral. IOP and mOPP were measured in all patients with MNV who received fixed-interval intravitreal injections of aflibercept. Treatment results were evaluated clinically and morphometrically by optical coherence tomography. Patients were allocated into five subgroups based on treatment response. A correlation analysis was performed between IOP and mOPP, on the one hand, and treatment outcomes, on the other hand.

Results: improvement of MNV activity markers in the setting of treatment manifested as reduction in area and height of subretinal fluid ($k=0.9432$, $p<0.01$, and $k=0.58959$, $p<0.001$), reduction in height and area of retinal pigment epithelium (RPE) detachment ($k=0.82808$, $p<0.05$; $k=0.50221$, $p<0.05$) and reduction in sub-RPE fluid ($k=0.84515$, $p<0.05$) were strongly directly correlated with baseline IOP. The correlation between IOP and central retinal thickness was negative ($k=-0.27266$, $p<0.05$). The biomarker associated with the ideal response was IOP levels of 12.6 mmHg, the balance point, where the sensitivity and specificity of poor response approximately coincided. At this IOP, the sensitivity of poor response was 0.603 and the specificity was 0.737. The IOP was found to be below 12.6 mm Hg in 40% of non-responders and 74% of responders. The 95% confidence interval limits did not overlap, thereby illustrating the reliability of the results ($p=0.00784$, $p<0.01$). The range of recommended IOP level for a good treatment response was determined as 11–21 mm Hg.

Conclusions: the identification of modifiable risk factors is of paramount importance in the field of practical ophthalmology, as it increases the likelihood of a favorable outcome. Further studies are necessary to investigate the potential for modifying IOP through IOP-lowering therapy prior to intravitreal injection.

KEYWORDS: macular neovascularization, antiangiogenic therapy, risk factor, intraocular pressure, mean ocular perfusion pressure.

FOR CITATION: Likhvantseva V.G., Kapkova S.G., Tretyak E.B., Rychkova S.I., Gevorkyan A.S., Borisenko T.E. Local factors determining the response to antiangiogenic therapy with first-line drugs in macular neovascularization. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(2):69–77 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-5.

ВВЕДЕНИЕ

За последние 20 лет благодаря появлению оптического когерентного томографа и трех поколений антиангиогенных препаратов стали лучше понимать патогенез возрастной макулярной дегенерации (ВМД), были достигнуты успехи в диагностике и лечении данного заболевания. Многочисленные исследования, прошедшие в разных странах, продолжительностью от 1 года до 15 лет (MARINA, ANCHOR, PIER, HARBOR, ABC, CATT, IVAN, GEFAL, LUCAS, ALTAIR, SAVE-AMD, EXCITE, TREX-AMD, CANTREAT, VIEW 1, VIEW 2, TREND, HAWK, HARRIER и др.) продемонстрировали высокую эффективность и высокий профиль безопасности антиангиогенной терапии [1–12]. Благодаря внедрению анти-VEGF-препаратов в клиническую практику при лечении макулярной неоваскуляризации (МНВ) прогноз заболевания резко изменился. Вероятность улучшения остроты зрения в течение первых двух лет лечения от почти нулевой (т. е. «достоверной» слепоты) [1] приблизилась к 30% [9–12]. Настало время для анализа негативных результатов, их прогнозирования и перехода к профилактике неблагоприятных исходов.

В настоящее время стало очевидно, что ответ на лечение анти-VEGF-препаратами при активной МНВ зависит от сложившейся комбинации системных и местных факторов, а также от продолжительности заболевания и регулярности введения препарата [9–15]. К системным факторам относят артериальное давление (АД), атеросклероз, ожирение и/или гипотиреоз, наличие сахарного диабета, перенесенные инфаркты и инсульты в анамнезе [13, 14]. Под местными факторами понимают характеристику и локализацию очага неоваскуляризации (тип МНВ), активность заболевания, архитектонику и плотность сосудов в поверхностном и глубоком ретинальном сплетении макулы и состояние хориоидальных сосудов под ней, наличие интратретинального и преретинального фиброза (по данным оптической когерентной томографии (ОКТ)) [15–18]. Раскрыта и обоснована причинно-следственная связь эффективности лечения практически с каждым из перечисленных показателей. Аналогично ретроспективный post hoc анализ выявил основные ОКТ-характеристики МНВ, ассоциированные с неэффективностью антиангиогенного лечения. Так, с низким функциональным результатом исследование PIER [15]

связало размер МНВ >4 DA, а исследования MONT BLANC [16], VIEW1/VIEW2 [17] в качестве маркеров неблагоприятного ответа указали интратретинальные кисты (в сочетании с субретинальной жидкостью (subretinal fluid, SRF) или отслойкой ретинального пигментного эпителия (pigment epithelial detachments, PED)). В исследовании CATT худший функциональный результат ассоциировали с повышением пигментного эпителия сетчатки (retinal pigment epithelium, RPE), географической атрофией и тонкой фовеа [18], указав на них как на маркеры неблагоприятного ответа на интравитреальные инъекции (ИВИ). При этом не было найдено публикаций, раскрывающих взаимосвязь эффективности антиангиогенного лечения с такими важными факторами, как среднее перфузионное глазное давление (СПГД) и внутриглазное давление (ВГД). Между тем последние являются своеобразным «мостиком» между системными и местными факторами, более того, именно ишемия на уровне СПГД признана одним из ключевых патогенных механизмов ВМД и индуктором неоваскуляризации [19–21].

Цель исследования: проанализировать исходные показатели СПГД и ВГД у больных МНВ во взаимосвязи с ответом на антиангиогенную терапию.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Все пациенты подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА. Исследование проводилось в соответствии с принципами Хельсинкской декларации.

Нами был выполнен post hoc анализ; в исследование включили 84 пациента (29 мужчин, 55 женщин; 92 глаза) с впервые выявленным диагнозом МНВ и признаками активности заболевания. Возраст пациентов варьировал от 52 до 97 лет (средний возраст $73,4 \pm 8,5$ года). У 18 (19,5%) человек процесс был двусторонним. Из 92 глаз с МНВ в 55,5% глаз был собственный хрусталик, в 44,5% случаев была артификация.

Больных с активной МНВ лечили ИВИ афлиберцепта в соответствии с инструкцией к препарату и национальными рекомендациями: 40 мг/мл в фиксированном режиме.

В обязательном порядке три загрузочных ИВИ выполнялись сертифицированным хирургом в условиях операционной. Контроль лечения проводили спустя 4 нед. после каждой инъекции. В отсутствие функционального улучшения и положительной динамики морфоструктурных показателей после трех загрузочных ИВИ лечение афлиберцептом прекращали и переходили на другой препарат. Ежемесячные инъекции продолжали до достижения сухости макулы. Инъекции афлиберцепта повторяли на глазах с признаками персистирующей активности (свежее кровоизлияние, SRF, интратетинальная жидкость (intraretinal fluid, IRF) или жидкость суб-RPE). Глаза, показавшие полную регрессию или резорбцию экссудата при последовательном обследовании до или после завершения трех ИВИ, классифицировали как «хорошо реагирующие» (синоним: респонденты); глаза с рецидивом, персистированием экссудации или прогрессирующим ухудшением после трех ИВИ классифицировали как «плохо реагирующие» (синоним: нереспонденты).

При проведении исследования особое внимание уделяли поиску возможных системных и локальных факторов риска плохого ответа на интравитреальное лечение ангиостатиками. В качестве таковых рассматривали и анализировали анамнестические данные. В частности, учитывали перенесенные инфаркты миокарда, инсульты, тромбозы, атеросклероз, гипертоническую болезнь, заболевания желудочно-кишечного тракта, мочевыделительной системы, легочные заболевания, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипотиреоз, тиреотоксикоз, диффузно-токсический зоб, тиреоидит и другие аутоиммунные и наследственные заболевания. В исходную базу данных вносили данные систолического артериального давления (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), пульсовое давление, СПГД рассчитывали по двум известным формулам [22] и вносили в базу оба варианта:

$$\text{СПГД1} = \text{ДАД} + \frac{1}{3}(\text{САД} - \text{ДАД}).$$

$$\text{СПГД2} = \frac{2}{3}(\text{САД} - \text{ВГД}).$$

Кроме того, для каждого глаза рассчитывали так называемый коэффициент перфузии (КП), представляющий собой отношение СПГД к ВГД. КП показывает, во сколько раз давление в сосудах глаза превышает ВГД.

Критерии включения: пациенты старше 55 лет; все экссудативные формы ВМД (1, 2, 3-й типы МНВ); верификация МНВ методами ОКТ/ОКТ-А, флюоресцентной ангиографии глаза (ФАГ); отсутствие предшествующего лечения (лазеротерапия, фотодинамическая терапия, интравитреальная и антиоксидантная терапия, биологические активные добавки, витамины, ретробульбарные инъекции пептидов); острота зрения должна была не превышать 20/30 и быть не ниже 20/320 (ETDRS).

Критерии невключения: наличие МНВ иного генеза, отличного от ВМД (осложненная миопия высокой степени); наличие сопутствующей макулопатии, приводящей к потере зрения (центральная серозная хориопатия, диабетический отек макулы); лазерное или хирургическое вмешательство на глазу с МНВ по поводу витреоретинальной патологии или катаракты за 6 мес. до настоящего исследования; серозная отслойка ретинального пигментного эпителия без других признаков МНВ; хирургическое лечение катаракты за 6 мес. до настоящего исследования; наличие в анамнезе коронарного шунтирования, операций на опорно-двигательном аппарате, требующих приема

антикоагулянтов; трансплантации органа, перорального приема химиотерапевтических агентов или иммунодепрессантов, а также моноклональных антител или иммуноглобулинов; наличие противопоказаний к введению ангиостатиков; наличие любой патологии сетчатки или зрительного нерва со снижением зрения; любое снижение прозрачности оптических сред, способное повлиять на функциональный результат.

Диагностику проводили по МКБ-10 (H35.3). Выполняли полное офтальмологическое обследование: определяли максимально скорректированную остроту зрения по таблице Снеллена, измеряли ВГД бесконтактным методом, выполняли биомикроскопию переднего и заднего сегментов глаза, офтальмоскопию, ОКТ сетчатки (DRI OCT Triton plus, Topcon Corporation, Япония, Swept Source; скорость сканирования 100 000 А-сканов/с, 1050 нм). По данным ОКТ верифицировали тип МНВ в соответствии с последней международной классификацией [23]. Выделяли тип 1 МНВ (сосуды под пигментным эпителием сетчатки), тип 2 (сосуды расположены субретинально) и тип 3 (сосуды расположены интратетинально). Активность заболевания верифицировали по данным ОКТ (центральной толщине сетчатки (central retinal thickness, CRT), суб- и интратетинальной жидкости (SRF, IRF) и PED), свежим кровоизлияниям при офтальмоскопии и протечке красителя на ФАГ. Фоторегистрацию глазного дна, ангиографию с красителями и аутофлюоресценцией выполняли на каждом визите пациента, определяли морфометрические параметры: CRT, SRF, IRF и PED. В анализ вошел 281 показатель каждого из пациентов на входе и выходе из исследования.

Глаза со свежими кровоизлияниями офтальмоскопически, с ОКТ-признаками жидкости в виде SRF, IRF или суб-RPE и ФАГ-признаками протечки красителя классифицировали как имеющие активную МНВ. Их лечили ангиостатиками [23, 24]. Все 84 пациента (92 глаза, 100%) завершили исследование, их данные включены в оценку результатов.

Продолжительность исследования составила 12 мес.

Результаты анализировали с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS Statistics v. 26 IBM Corporation. Для показателей, измеренных по интервальной (количественной) шкале и имеющих нормальное распределение, рассчитывали среднее значение, среднеквадратичное отклонение и ошибку среднего. При сравнении групп по количественным показателям использовался критерий Стьюдента (t-критерий), коэффициенты корреляции рассчитывали по методу Пирсона. При сравнении групп по номинальным показателям применялся критерий χ^2 или критерий Фишера (при малых частотах).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Идеальными респондентами на ИВИ используемым препаратом были 19 (21,7%) глаз из 92. Остальные 73 глаза сформировали группу нереспондентов. Проанализированы среднегрупповые показатели СПГД и ВГД респондентов и нереспондентов. Выявлены статистически значимые межгрупповые различия, в связи с чем для более глубокого понимания характера этой связи мы прибегли к ранжированию терапевтического ответа на лечение, распределяя нереспондентов на 5 следующих подгрупп [25]:

- ♦ подгруппа 0 — ухудшение с прогрессированием (увеличение SRF/IRF, высоты и площади PED, свежие кровоизлияния);

Таблица 1. Распределение показателей ГПД и ВГД в подгруппах с различным ответом на лечение
Table 1. Distribution of mOPP and IOP in subgroups with different treatment response

Показатель Parameter		Ухудшение (под- группа 0) Progression (sub- group 0) (n=7)	Тахифилаксия (подгруппа 1) Tachyphylaxis (subgroup 1) (n=11)	Истинный нерес- пондент (под- группа 2) / True non-responder (subgroup 2) (n=6)	Зависимый от лечения (подгруппа 3) Treatment-depen- dent (subgroup 3) (n=26)	Частичный нерес- пондент (под- группа 4) / Partial non-responder (subgroup 4) (n=23)	Истинный респондент (подгруппа 5) True responder (subgroup 5) (n=19)
СПГД1, мм рт. ст. mOPP1, mm Hg	Диапазон Range	68–87	62–89	67–98	65–87	52–96	59–86
	M±m p=0,4	76,6±2,8 p=0,4	75,9±2,5 p=0,5	75,4±3,5 p=0,6	76,6±1,1 p=0,18	76,0±1,8 p=0,4	73,7±1,8
СПГД2, мм рт. ст. mOPP2, mm Hg	Диапазон Range	90–107	80–110	91–97	83–107	70–107	80–100
	M±m p=0,125	96,2±2,1 p=0,125	95,1±2,3 p=0,217	94,6±1,0 p=0,133	95,3±1,0 p=0,0059	94,8±1,7 p=0,208	91,6±1,6
ВГД, мм рт. ст. IOP, mm Hg	Диапазон Range	10–24	10–21	12–23	10–23	11–25	11–21
	M±m p=0,1	16,4±1,9 p=0,1	14,3±1,2 p=0,2	15,2±1,2 p=0,07	14,6±0,74 p=0,089	14,5±0,7 p=0,09	12,8±0,6
КП / PC	Me [25%; 75%]	3,9 [3,8; 7,1]	5,6 [4,0; 6,9]	5,3 [4,1; 6,1]	5,4 [4,2; 6,7]	5,5 [4,1; 6,9]	6,0 [5,4; 6,9]

Примечание. n — количество глаз, p — статистическая значимость различий по сравнению с группой истинных респондентов, КП — коэффициент перфузии.

Note. n, number of eyes; p, reliability of differences vs. the true responder group; PC, perfusion coefficient. From this point onward: mOPP, mean ocular perfusion pressure; IOP, intraocular pressure.

- ♦ подгруппа 1 — тахифилаксия (изначально хороший ответ со временем снижается);
- ♦ подгруппа 2 — истинные нереспонденты (не изменяются SRF, IRF, остается экссудат под RPE);
- ♦ подгруппа 3 — зависимые от анти-VEGF (регрессия экссудата сразу после ИВИ, рецидив активности по SRF/IRF, экссудат суб- RPE или PED при интервале между ИВИ более 4 нед.);
- ♦ подгруппа 4 — частичные нереспонденты ($\leq 15\%$ регрессии SRF и/или IRF; слабое снижение активности на фоне лечения);
- ♦ подгруппа 5 — идеальные респонденты.

Самые высокие среднегрупповые показатели СПГД1 и СПГД2 оказались у пациентов с ухудшением морфометрических показателей (подгруппа 0); для сравнения: СПГД2 составило 96,2±2,1 мм рт. ст. (подгруппа 0) против 91,6±1,6 мм рт. ст. (подгруппа 5; $p=0,125$). Заметим, что статистическая значимость различий не достигнута исключительно из-за малочисленности подгруппы 0, поэтому связь расценена как сильная тенденция ($p=0,125$) (табл. 1). Ближе всего к показателям истинных респондентов приблизились показатели подгруппы 3, высокозависимой от ИВИ ангиостатика. Так как в этой подгруппе было 26 глаз, межгрупповые различия с респондентами статистически значимы ($p=0,0059$).

В подгруппе истинных респондентов (подгруппа 5), напротив, среднегрупповые показатели СПГД1 и СПГД2 оказались самыми низкими.

В подгруппе с прогрессированием оказался самый низкий КП — 3,9 (рис. 1). При этом КП четырех других типов нереспондентов (подгруппы 1–4) были сопоставимы между собой и ненамного ниже показателей глаз идеальных респондентов. Следует подчеркнуть, что самый высокий КП оказался у идеальных респондентов — 6,0.

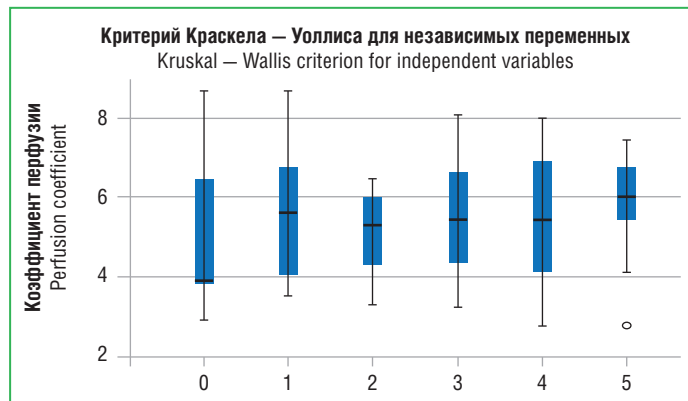


Рис. 1. Взаимосвязь КП и ответа на лечение.

По оси абсцисс — подгруппы терапевтического ответа

Fig. 1. Relationship between PC and treatment response.

The abscissa axis represents the subgroups of treatment response

Угол наклона линии тренда, представленной на рис. 2А, подтвердил слабую отрицательную ($r=-0,08$) и статистически незначимую связь между СПГД1 и ответом глаза на лечение. С другой стороны, перфузионное давление СПГД2, рассчитанное по второй указанной формуле (см. выше), продемонстрировало более значимую отрицательную связь ($r=-0,15$; рис. 2В).

Вполне ожидаемой оказалась высокодостоверная отрицательная корреляционная связь между ВГД и СПГД1/СПГД2: коэффициент линейной связи $Po=-0,325$ ($p<0,01$; табл. 2).

Далее мы проанализировали среднегрупповые показатели ВГД в выделенных клинических подгруппах. В отличие от глаз с полным (подгруппа 2) и частичным (подгруппа 4) отсутствием ответа, а также от высокозависимых от ИВИ ангиостатика глаз (подгруппа 3), где край-

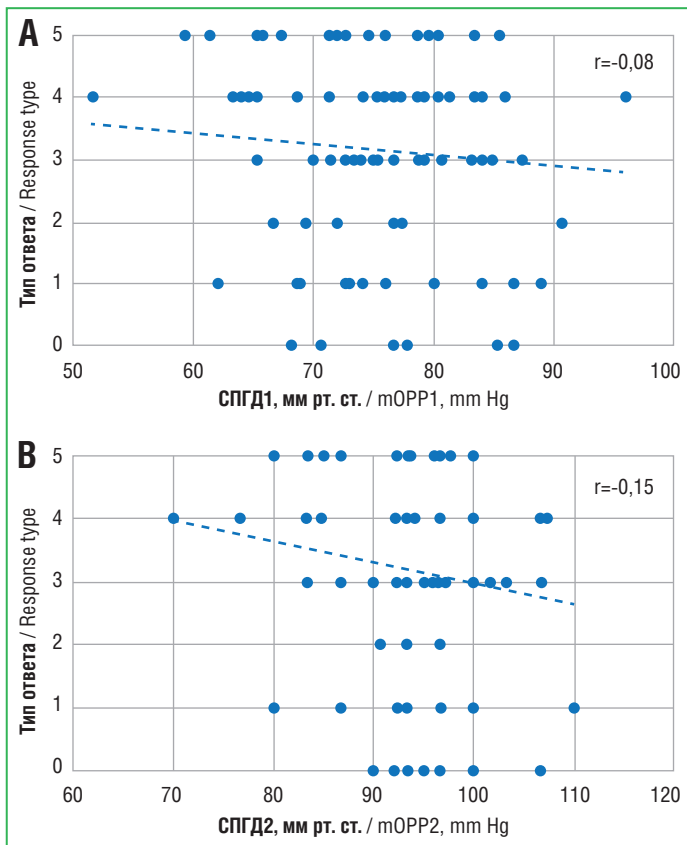


Рис. 2. Линии трендов, отражающие зависимости типа ответа на лечение от СПГД1 (А) и СПГД2 (В)

Fig. 2. Trend lines illustrating a correlation between treatment response type and mOPP1 (A) and mOPP2 (B)

ние значения ВГД выходили за границы физиологического офтальмотонуса (21 мм рт. ст.) (см. табл. 1), самые низкие среднегрупповые показатели ВГД ($12,8 \pm 0,6$ мм рт. ст.) и самый высокий КП оказались у идеальных респондентов (подгруппа 5), при этом разброс значений их офтальмотонуса находился в диапазоне физиологических значений — 11–21 мм рт. ст.

Корреляционный анализ связи количественных показателей ВГД с ответом на лечение подтвердил слабую устойчивую отрицательную статистически значимую линейную корреляцию ($r = -0,216$, $p = 0,038$). Ее демонстрирует линия тренда, представленная на рисунке 3.

Корреляционный анализ вскрыл некоторые корреляционные связи морфометрических ОКТ-показателей сетчатки с показателями СПГД и ВГД (табл. 3).

Показатели СПГД1 изначально не коррелировали с типом МНВ и маркерами активности МНВ (SRF, IRF), с толщиной сетчатки в центре (CRT); связь с высотой отслойки пигментного эпителия (PED) была слабой, но статистически значимой. При этом СПГД1 положительно коррелировало с динамикой на фоне антиангиогенного лечения SRF, IRF ($p < 0,05$) и экссудата под RPE, отрицательно коррелировало с высотой PED ($p < 0,05$) и толщиной сетчатки в центре (CRT, $p < 0,01$) (см. табл. 3).

Заметим, что ВГД прямо коррелировало с исходными показателями SRF ($p < 0,01$) и типом PED ($p < 0,05$).

С исходными показателями ВГД прямо и положительно коррелировала также динамика ОКТ маркеров активности заболевания на фоне лечения анти-VEGF-препаратом (снижение SRF по площади и высоте, снижение

Таблица 2. Коэффициенты корреляции (Ро Спирмена) показателей СПГД и ВГД

Table 2. Correlation coefficients (Spearman's rank correlation coefficient) for mOPP and IOP

	СПГД / mOPP	ВГД / IOP
СПГД1 / mOPP1	Po	-0,325
	p	0,002
СПГД2 / mOPP2	Po	0,000
	p	0,997

Примечание. Корреляция значима на уровне 0,01 (двухсторонняя). Po — коэффициент корреляции.

Note. Correlation is significant at the 0.01 level (two-sided).

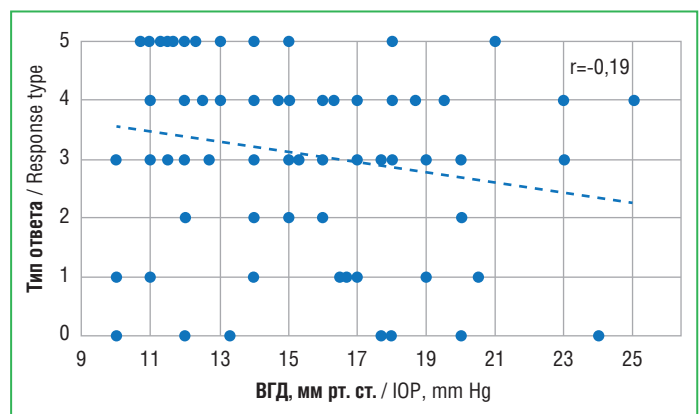


Рис. 3. Линия тренда, отражающая достоверную корреляционную зависимость типа ответа на лечение от ВГД

Fig. 3. Trend line showing a reliable correlation between treatment response type and IOP

количества экссудата под RPE, сокращение площади PED (в пикселях) (см. табл. 3). При этом корреляционная связь ВГД и CRT была отрицательной: чем выше ВГД, тем хуже динамика CRT. Выявленные корреляции говорили о приоритетной роли офтальмотонуса в ответных реакциях глаза на антиангиогенную терапию. Исходя из этого, можно отметить, что офтальмогипертензия автоматически входила в категорию самостоятельного и независимого фактора риска плохого ответа на лечение. В связи с этим мы рассчитали 95% доверительный интервал (95% ДИ) в выделенных клинических подгруппах, он представлен на рисунке 4.

Мы также провели ROC-анализ с оценкой чувствительности и специфичности ВГД в качестве маркера неблагоприятного ответа на лечение и оценили его связь с лечением (рис. 5).

Площадь области под кривой составила 0,645, что свидетельствует о значимом умеренном влиянии ВГД на исход. В качестве маркера было выбрано ВГД 12,6 мм рт. ст. — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадали. При этом значении ВГД чувствительность плохого ответа составила 0,603, а специфичность — 0,737. В группе нереспондентов с ВГД $< 12,6$ мм рт. ст. было 40% наблюдений, а в группе респондентов — 74%. Таким образом, если исходное ВГД превышает 12,5 мм рт. ст., то шансы плохого ответа на лечение увеличиваются примерно в 4 раза (табл. 4). Границы 95% ДИ не пересекаются, что свидетельствует о высокой статистической значимости полученных результатов: $p = 0,00784$.

Таблица 3. Коэффициенты корреляции между СПГД и ВГД и ОКТ-показателями сетчатки на фоне лечения
Table 3. Correlation coefficients between mOPP and IOP and OCT parameters in the setting of treatment

Коэффициент корреляции (p) / Correlation coefficient (p)	СПГД / mOPP	ВГД / IOP
Тип МНВ / Type of MNV	Нет корреляции / No correlation	0,20647 (p<0,05)
SRF	Нет корреляции / No correlation	0,28292 (p<0,01)
IRF	Нет корреляции / No correlation	Нет корреляции / No correlation
Высота PED / PED height	0,21096 (p < 0,05)	Нет корреляции / No correlation
Тип PED / PED type	Нет корреляции / No correlation	0,2087 (p<0,05)
CRT	Нет корреляции / No correlation	Нет корреляции / No correlation
Снижение SRF по площади / Reduction in SRF area	Нет корреляции / No correlation	0,9432 (p<0,01)
Снижение SRF по высоте с 1-й по 5-ю инъекцию / Reduction in SRF area from IVI 1 to IVI 5	Нет корреляции / No correlation	0,58959 (p<0,001)
Наличие жидкости под RPE после 5-й инъекции / Sub-RPE fluid after IVI 5	Нет корреляции / No correlation	0,82808 (p<0,05)
Снижение высоты PED с 1-й по 5-ю инъекцию / Reduction in PED height from IVI 1 to IVI 5	-0,47214 (p<0,05)	0,50221 (p<0,05)
Сокращение площади PED с 1-й по 5-ю инъекцию / Reduction in PED area from IVI 1 to IVI 5	Нет корреляции / No correlation	0,84515 (p<0,05)
Динамика площади IRF с 1-й по 3-ю инъекцию (пиксели) Changes in IRF area from IVI 1 to IVI 3 (pixels)	0,245875 (p<0,05)	Нет корреляции / No correlation
Динамика CRT с 1-й по 5-ю инъекцию / Changes in CRT from IVI 1 to IVI 5	-0,86952 (p<0,01)	-0,27266 (p<0,05)

Note. MNV, macular neovascularization; SRF, subretinal fluid; IRF, intraretinal fluid; PED, pigment epithelial detachments; CRT, Central retinal thickness; RPE, retinal pigment epithelium; IVI, intravitreal injection.

ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на то, что технология ИВИ предполагает адресную доставку ангиостатика в стекловидное тело с последующим всасыванием (?) сетчаткой, приоритетная роль хориоидеи в этом процессе очевидна. Сосудистой оболочке принадлежит доминирующая роль в кровоснабжении сетчатки. Благодаря фенестрации хориокапилляры обеспечивают высокую белковую проницаемость, создавая высокое онкотическое давление, способствующее движению тока жидкости вместе с фармпрепаратом из сетчатки в очаги МНВ и глубже [25–30]. Процессу способствует и биохимическое сродство анти-VEGF-препарата с природными рецепторами, экспрессирующимися на эндотелии новообразованных сосудов МНВ. Неслучайно технология ИВИ с введением ангиостатиков получила название таргетной терапии. В этом смысле хориоидея, ее морфометрические ОКТ-показатели и такая важная характеристика, как СПГД, представляют особый интерес, поскольку предполагается, что именно аномалии хориоидального кровотока (ишемия) способствуют развитию МНВ [19–21].

Что такое перфузионное глазное давление по своей сути? СПГД — это разница между артериальным и венозным давлением в сосудах глаза. Именно этот показатель отражает условия, в которых происходит тканевой обмен. Косвенно СПГД отражает гемодинамику хориоидеи. Более высокое СПГД способствует циркулярному стрессовому повреждению стенки хориоидальных сосудов, приводя их к постоянной дилатации и последующей гиперперфузии [27]. При этом растет чистый градиент давления от сосудов к тканям и увеличивается экссудация жидкости из хориоидальных сосудов (закон Старлинга), повышается риск разрыва сосудистой стенки и появления кровоизлияний (закон Лапласа) [27, 32]. Повышенное СПГД прямо коррелирует с системной артериальной гипертензией, в tandemе с которой становится главным этиологическим механизмом структурных изменений хориоидеи. Повышенные показатели СПГД, как правило, сочетаются с увеличением толщины хориоидеи, причем не только

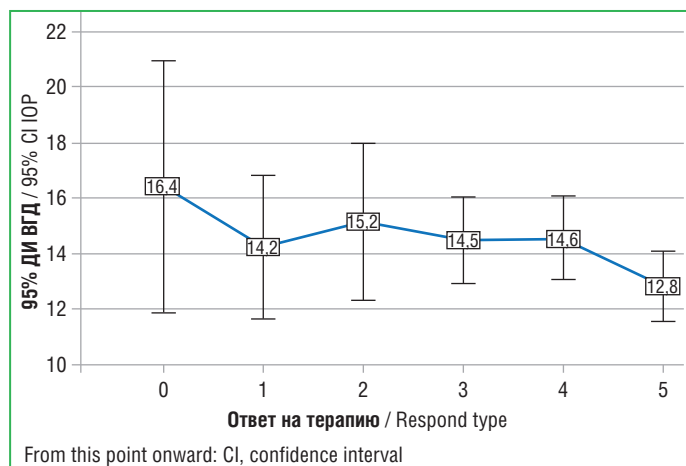


Рис. 4. Средние значения и 95% ДИ средних значений ВГД по подгруппам ответа на лечение

Fig. 4. Mean values and 95% CI of mean IOP levels by treatment response subgroups

на глазах с полипоидальной хориоидальной васкулопатией (ПХВ), но и на парных глазах без ПХВ. Морфологически это проявляется расширением лакун и заполнением их кровью, т. е. венозным застоём, вторичным по отношению к атеросклеротическим изменениям стенок хориоидальных сосудов. Клинически это проявляется серозными отслойками RPE (PED) и полипоидными поражениями [31]. В наших исследованиях показатели СПГД изначально прямо коррелировали с высотой PED (p<0,05). Исходя из этого, мы полагали, что можно постулировать, что более высокое СПГД ассоциируется с повышенным риском прогрессирования МНВ без учета фактора лечения ИВИ. Полагаем, именно поэтому причинно-следственная связь не нашла подтверждения в линии тренда.

Однако более высокие уровни СПГД в сочетании с низким КП в нашем исследовании ассоциировались с плохим ответом на лечение: хуже нивелировались PED (p<0,05)

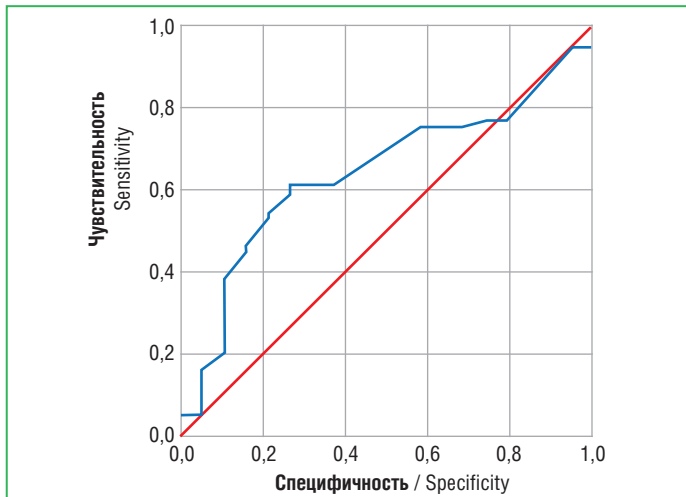


Рис. 5. ROC-кривая с оценкой специфичности и чувствительности ВГД в качестве фактора риска плохого ответа на лечение

Fig. 5. ROC curve assessing the specificity and sensitivity of IOP as a risk factor for poor treatment response

и IRF ($p < 0,05$), нормализовалась толщина сетчатки (CRT, $p < 0,01$). Более того, на фоне повышенных по сравнению с другими клиническими подгруппами 1–4 среднегрупповых показателей СПГД ухудшалось клиническое течение заболевания в подгруппе 0. Справедливости ради следует заметить, что, с учетом выдвинутого нами постулата, это могло произойти и без лечения. Скорее всего, высокие уровни СПГД следует рассматривать в целом как фактор риска прогрессирования МНВ.

Идеальные респонденты, напротив, имели наименьшие уровни СПГД и ВГД, показатели которого укладывались в «физиологический коридор» (10–21 мм рт. ст.), при этом их КП был наиболее высоким.

Известно, что повышенное СПГД наблюдается и при глаукоме. Повышение СПГД, как правило, ассоциируется с нарушением ауторегуляции хориоидального кровотока. Глубину этих нарушений, по-видимому, и отражает комплексно триада показателей: СПГД, ВГД и КП.

В сосудистой оболочке глаза человека представлены разные типы ауторегуляции. Например, кровоток изменяется при снижении перфузионного давления либо при повышении ВГД [32–34]. Перфузионное давление снижается в ответ на повышение ВГД, что, собственно, и подтвердила выявленная в наших исследованиях обратная корреляционная связь.

Благодаря нашему ретроспективному исследованию были выявлены некоторые закономерности. В частности, было установлено, что ухудшение клинического течения МНВ на фоне ИВИ ассоциировалось с самыми высокими показателями СПГД в сочетании с низким КП. При этом ВГД выступило в качестве модифицируемого самостоятельного и независимого фактора риска плохого ответа на антиангиогенное лечение. Биомаркером, ассоциированным с идеальным ответом на лечение, стал показатель 12,6 мм рт. ст., а диапазон рекомендуемых оптимальных значений совпал с физиологическими значениями офтальмотонуса (11–21 мм рт. ст.). Исходно повышенный офтальмотонус с выходом персонализированных значений ВГД за этот диапазон коррелирует с плохим исходом лечения. Вполне вероятно, что этот модифицируемый фактор может стать неплохим инструментом для снижения риска плохого ответа на лечение.

Таблица 4. Отношение шансов и границы 95% ДИ маркера ВГД <12,6 мм рт. ст.

Table 4. Odds ratio and 95% CI limits of IOP marker <12.6 mm Hg

Показатель ВГД <12,6 мм рт. ст. IOP <12,6 mm Hg	Значение Value
Шанс найти показатель риска в группе респондентов Chance of finding a risk factor in the responder group	1,5
Шанс найти показатель риска в группе нереспондентов Chance of finding a risk factor in the non-responder group	0,4
Отношение шансов / Odds ratio	4,2
Нижняя граница 95% ДИ / Lower limit of 95% CI	1,4
Верхняя граница 95% ДИ / Upper limit of 95% CI	13,1

Заметим, что ранее показатели ВГД рассматривались в контексте офтальмогипертензии, развивающейся после ИВИ. Установлено, что ИВИ антиангиогенных препаратов сопровождаются острыми эпизодами повышения ВГД или хронической офтальмогипертензией. По данным литературы, случаи клинически значимого повышения ВГД (определяемые исследователями как увеличение на ≥ 6 мм рт. ст. по сравнению с исходным уровнем), приводящего к ВГД ≥ 21 мм рт. ст., составляют 2,6% против 1,5% в парном нелеченом глазу [35, 36]. J. Kim et al. [37] показали, что сразу после ИВИ ВГД повышается в среднем до 44 мм рт. ст. и затем в течение 15 мин снижается до уровня 30 мм рт. ст. и ниже. Согласно исследованию, проведенному M. Gismondi et al. [38], 88,9% глаз имели ВГД более 30 мм рт. ст. непосредственно после ИВИ ранибизумаба. У большинства пациентов ВГД приблизилось к нормальному уровню через 30–60 мин после ИВИ [35–38]. Острое повышение ВГД признано наиболее распространенным осложнением ИВИ анти-VEGF-препаратов. Можно предположить, что небольшой стандартный рекомендуемый объем вводимого фармпрепарата не может привести к столь значительным перепадам офтальмотонуса без важных причин. Нарушение ауторегуляции хориоидального кровотока — одна из таких причин. И в этом аспекте эпизоды офтальмогипертензии могут служить косвенным подтверждением нарушений ауторегуляции хориоидального кровотока.

Наряду с этим есть публикации, демонстрирующие снижение исходного ВГД на фоне многократных ИВИ антиангиогенных препаратов. Так, E.A. Atchison et al. [39] на основе данных 23 776 пациентов (американский регистр IRIS, Intelligent Research in Sight Registry) показали, что практически у всех пациентов с ВМД, получавших не менее 12, 18 и 25 инъекций одного из трех препаратов (бевацизумаб, афлиберцепт или ранибизумаб), наблюдали снижение ВГД по сравнению с исходным уровнем в среднем на 0,9 мм рт. ст. в леченых глазах по сравнению со средним снижением на 0,2 мм рт. ст. в парных нелеченых глазах ($p < 0,01$). Клинически значимое повышение ВГД в отдаленном периоде наблюдения наблюдали реже — в <3% глаз, получавших инъекции, по сравнению с 1,5% в парных глазах без лечения [39–42]. Об эпизодах офтальмогипертензии написано в российских клинических рекомендациях [24].

Таким образом, если изменения показателей ВГД на фоне антиангиогенного лечения изучались и результаты исследований представлены в литературе, то взаимосвязь между исходными показателями ВГД и/или перфузионного давления и ответом на лечение глаза с активной МНВ

практически осталась без внимания офтальмологического сообщества.

Изначально было неясно, что сильнее влияет на эффективность — СПГД или ВГД? И что предпочтительнее сделать для улучшения лечебного процесса? Нормализовать показатели АД гипотензивными препаратами? Или подкорректировать ВГД местными инстилляциями гипотензивных препаратов? Представленные нами данные подтвердили приоритетную роль значений офтальмотонуса в лечебном процессе ИВИ-технологии антиангиогенной терапии. Наряду с этим КП, отражающий, во сколько раз давление в сосудах глаза превышает истинное ВГД, показал, что все важно в комплексе, включая соотношение СПГД и ВГД. Самые низкие показатели КП ассоциировались с ухудшением клинического течения заболевания и морфоструктурных показателей сетчатки. Поэтому этот аспект причинно-следственных связей еще предстоит изучить.

Выявление модифицируемых факторов риска неблагоприятного ответа на лечение имеет чрезвычайно большое значение в практической офтальмологии, поскольку дает возможность повысить шансы пациента на лучший исход терапии.

Наше исследование имеет ряд ограничений. Одно из них связано с малочисленностью некоторых подгрупп с неблагоприятным ответом на лечение, что не позволяет достичь статистической значимости различий. Кроме того, мы не изучали вопрос гипотензивной терапии на этапе предоперационной подготовки к ИВИ во взаимосвязи с ответом на лечение. Этот аспект еще подлежит отдельному изучению. В-третьих, мы не модифицировали офтальмотонус на глазах с ВГД, превышающим рекомендуемые показатели. Этот вопрос также необходимо отдельно изучать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявлен модифицируемый фактор риска плохого ответа на лечение анти-VEGF-препаратом больных МНВ. Установлены диапазоны оптимальных значений ВГД, ассоциированные с хорошим ответом, что является ценной информацией, имеющей большое практическое значение для офтальмологов. Рассчитан обладающий высокой чувствительностью и специфичностью биомаркер (ВГД 12,6 мм рт. ст.) — точка баланса, в которой чувствительность и специфичность плохого ответа примерно совпадают.

Литература / References

- Dugel P.U., Koh A., Ogura Y. et al. HAWK and HARRIER Study Investigators. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brodalumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72–84. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.04.017.
- Ehlken C., Jungmann S., Böhringer D. et al. Switch of anti-VEGF agents is an option for nonresponders in the treatment of AMD. *Eye (Lond)*. 2014;28(5):538–545. DOI: 10.1038/eye.2014.64.
- Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology*. 2003;110(5):979–986. DOI: 10.1016/S0161-6420(03)00085-X.
- Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2002;22(2):143–152. DOI: 10.1097/00006982-200204000-00002.
- Rofagha S., Bhisitkul R.B., Boyer D.S. et al. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292–2299. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.03.046.
- Rosenfeld P.J., Brown D.M., Heier J.S. et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419–1431. DOI: 10.1056/NEJMoa054481.
- Samanta A., Aziz A.A., Jhingani M. et al. Emerging Therapies in Neovascular Age-Related Macular Degeneration in 2020. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2020;9(3):250–259. DOI: 10.1097/APO.0000000000000291.

- Schmidt-Erfurth U., Eldem B., Guymer R. et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831–839. DOI: 10.1016/j.ophtha.2010.09.004.
- Файзрахманов Р.Р. Режимы назначения анти-VEGF-препаратов при терапии неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2018;134(6):107–115. DOI: 10.17116/oftalma2018134061107.
- Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF dosing regimen for neovascular age-related macular degeneration treatment. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2018;134(6):107–115 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134061107.
- Файзрахманов Р.Р. Анти-VEGF терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации: от рандомизированных исследований к реальной клинической практике. *Российский офтальмологический журнал*. 2019;12(2):97–105. DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105.
- Fayzrakhmanov R.R. Anti-VEGF therapy of neovascular age-related macular degeneration: from randomized trials to routine clinical practice. *Russian Ophthalmological Journal*. 2019;12(2):97–105 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2019-12-2-97-105.
- Файзрахманов Р.Р., Шишкин М.М., Ларина Е.А., Файзрахманова О.А. Влияние афлиберцепта на ХНВМ II типа. *Офтальмохирургия*. 2019;4:32–36.
- Fayzrakhmanov R.R., Shishkin M.M., Larina E.A., Fayzrakhmanova O.A. Influence of aflibercept on CNV type II. *Fyodorov Journal of Ophthalmic Surgery*. 2019;4:32–36 (in Russ.).
- Файзрахманов Р.Р., Воропаев В.Ю., Суханова А.В., Шаталова Е.О. Антиангиогенная терапия неоваскулярной возрастной макулярной дегенерации. *Вестник офтальмологии*. 2021;137(1):83–93. DOI: 10.17116/oftalma202113701183.
- Fayzrakhmanov R.R., Voropaev V.Yu., Sukhanova A.V., Shatalova E.O. Antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2021;137(1):83–93 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202113701183.
- Klein R., Deng Y., Klein B.E. et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health Initiative Sight Exam ancillary study. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(3):473–483. DOI: 10.1016/j.ajo.2006.11.058.
- Duan Y., Mo J., Klein R. et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007;114(4):732–737. DOI: 10.1016/j.ophtha.2006.07.045.
- Brown D.M., Tuomi L., Shapiro H.; Pier Study Group. Anatomical measures as predictors of visual outcomes in ranibizumab-treated eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2013;33(1):23–34. DOI: 10.1097/IAE.0b013e318263cedf.
- Ritter M., Simader C., Bolz M. et al. Intraretinal cysts are the most relevant prognostic biomarker in neovascular age-related macular degeneration independent of the therapeutic strategy. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(12):1629–1635. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305186.
- Simader C., Ritter M., Bolz M. et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1237–1245. DOI: 10.1016/j.ophtha.2013.12.029.
- Waldstein S.M., Wright J., Warburton J. et al. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology*. 2016;123(1):60–69. DOI: 10.1016/j.ophtha.2015.09.013.
- Yun C., Ahn J., Kim M. et al. Ocular Perfusion Pressure and Choroidal Thickness in Early Age-Related Macular Degeneration Patients With Reticular Pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(15):6604–6609. DOI: 10.1167/iovs.16-19989.
- Zarbin M.A. Age-related macular degeneration: review of pathogenesis. *Eur J Ophthalmol*. 1998;8(4):199–206. DOI: 10.1177/112067219800800401.
- Zarbin M.A. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):598–614. DOI: 10.1001/archophth.122.4.598.
- Курьшева Н.И., Царегородцева М.А., Рябова Т.Я., Шлапак В.Н. Перфузионное давление и первичная сосудистая дисрегуляция у больных глаукомой нормального давления. *РМЖ*. 2011;1:9–12.
- Kyrusheva N.I., Tsaregorodtva M.A., Ryabova T.Ya., Shlapak V.N. Perfusion pressure and primary vascular dysregulation in patients with normal tension glaucoma. *RMJ*. 2011;1:9–12 (in Russ.).
- Spaide R.F., Jaffe G.J., Sarraf D. et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616–636. DOI: 10.1016/j.ophtha.2019.11.004.
- Нероев В.В., Коротких С.А., Бобыкин Е.В. и др. Информационный лифлет для пациентов, получающих лечение с применением интравитреального введения лекарственных препаратов. Рекомендации Экспертного совета по заболеваниям сетчатки и зрительного нерва Общероссийской общественной организации «Ассоциация врачей офтальмологов». *Российский офтальмологический журнал*. 2021;4(S2):7–19. DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-supplement-7-19.
- Neroev V.V., Korotkikh S.A., Bobykin E.V. et al. An information leaflet for patients receiving treatment by intravitreal drug injections. Recommendations of the Expert Council on retinal and optic nerve diseases of the Association of Ophthalmologists, an All-Russian public organization. *Russian Ophthalmological Journal*. 2021;14(2):7–19 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2021-14-2-supplement-7-19.
- Barış M.E., Menteş J., Afrashi F. et al. Subgroups and Features of Poor Responders to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Turk J Ophthalmol*. 2020;50(5):275–282. DOI: 10.4274/tjo.galenos.2020.38488.
- Bill A. Intraocular pressure and blood flow through the uvea. *Arch Ophthalmol*. 1962;67:336–348. DOI: 10.1001/archophth.1962.00960020338010.
- Bill A. Blood circulation and fluid dynamics in the eye. *Physiol Rev*. 1975;55(3):383–417. DOI: 10.1152/physrev.1975.55.3.383.
- Bill A. Some aspects of the ocular circulation. Friedenwald lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985;26(4):410–424. PMID: 3980165.

29. Bill A., Sperber G., Ujiie K. Physiology of the choroidal vascular bed. *Int Ophthalmol*. 1983;6(2):101–107. DOI: 10.1007/BF00127638.
30. Bill A., Törnquist P., Alm A. Permeability of the intraocular blood vessels. *Trans Ophthalmol Soc U K*. 1980;100(3):332–336. PMID: 7029798.
31. McLeod D.S., Grebe R., Bhutto I. et al. Relationship between RPE and choriocapillaris in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(10):4982–4991. DOI: 10.1167/iovs.09-3639.
32. Delaey C., Van De Voorde J. Regulatory mechanisms in the retinal and choroidal circulation. *Ophthalmic Res*. 2000;32(6):249–256. DOI: 10.1159/000055622.
33. Riva C.E., Titzel P., Hero M., Petrig B.L. Effect of acute decreases of perfusion pressure on choroidal blood flow in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38(9):1752–1760.
34. Polska E., Simader C., Weigert G. et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3768–3774. DOI: 10.1167/iovs.07-0307.
35. Хадикова Э.В. Ауторегуляция сосудов глаза. *Клиническая геронтология*. 2006;12(7):40–43.
- Khadikova E.V. Autoregulation of eye vessels. *Clinical gerontology*. 2006;12(7):40–43 (in Russ.).
36. Burgett L., Maturi R.K. IOP and anti-VEGF drugs: What we know so far. *Retina Specialist*. (Electronic resource.) URL: <https://www.retina-specialist.com/article/iop-and-antivegf-drugs-what-we-know-so-far> (access date: 26.01.2024).
37. Kim J.E., Mantravadi A.V., Hur E.Y., Covert D.J. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):930–934.e1. DOI: 10.1016/j.ajo.2008.07.007.
38. Gismondi M., Salati C., Salvat M.L. et al. Short-term effect of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis) on intraocular pressure. *J Glaucoma*. 2009;18(9):658–661. DOI: 10.1097/IJG.0b013e31819c4893.
39. Atchison E.A., Wood K.M., Mattox C.G. et al. The Real-World Effect of Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Drugs on Intraocular Pressure: An Analysis Using the IRIS Registry. *Ophthalmology*. 2018;125(5):676–682. DOI: 10.1016/j.ophtha.2017.11.027.
40. Lovasik J.V., Kergoat H., Riva C.E. et al. Choroidal blood flow during exercise-induced changes in the ocular perfusion pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44(5):2126–2132. DOI: 10.1167/iovs.02-0825.
41. Polska E., Simader C., Weigert G. et al. Regulation of choroidal blood flow during combined changes in intraocular pressure and arterial blood pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(8):3768–3774. DOI: 10.1167/iovs.07-0307.
42. Lee J.Y., Lee D.H., Lee J.Y., Yoon Y.H. Correlation between subfoveal choroidal thickness and the severity or progression of nonexudative age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(12):7812–7818. DOI: 10.1167/iovs.13-12284.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лихванцева Вера Геннадьевна — старший научный сотрудник группы офтальмологии лаборатории № 12 мультидисциплинарных клинических исследований отдела № 2 клинической и радиационной медицины ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; д.м.н., профессор кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0002-3175-9592.

Капкива Светлана Георгиевна — к.м.н., доцент, заведующая офтальмологическим отделением ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; доцент кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0002-0934-725X.

Третьяк Евгения Борисовна — к.м.н., врач-офтальмолог офтальмологического отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123182, Россия, г. Москва, ул. Живописная, д. 46; ORCID iD 0000-0002-5304-1434.

Рычкова Светлана Игоревна — д.м.н., врач-офтальмолог, ведущий научный сотрудник лаборатории «Зрительные системы» ИППИ РАН; 127051, Россия, Б. Каретный пер., д. 19; доцент кафедры глазных болезней МБУ ИНО ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России; 123098, г. Москва, ул. Живописная д. 46, стр. 8; ORCID iD 0000-0001-6764-8950.

Геворкян Армине Сейрановна — соискатель кафедры офтальмологии Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России; 125371, Россия, г. Москва, Волоколамское ш., д. 91; ORCID iD 0000-0003-0773-1933.

Борисенко Татьяна Евгеньевна — консультант по доказательной медицине ФГБНУ «НИИГБ им. М.М. Краснова»; 119021, Россия, г. Москва, ул. Россолимо, д. 11, корп. А, корп. Б. **Контактная информация:** Лихванцева Вера Геннадьевна, e-mail: likhvantseva-4@yandex.ru.

Источник финансирования: исследование проходило в рамках НИР (шифр «Профтруд-2», № 10.020.21.800).

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 07.09.2023.

Поступила после рецензирования 02.10.2023.

Принята в печать 25.10.2023.

ABOUT THE AUTHORS:

Vera G. Likhvantseva — Dr. Sc. (Med.), senior researcher of the Group of Ophthalmology of the Laboratory No. 12 of Multidisciplinary Clinical Trials of the Division No. 2 of the Clinical and Radiation Medicine, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; professor of the Department of Ophthalmology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125310, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3175-9592.

Svetlana G. Kapkova — C. Sc. (Med.), Associate Professor, Head of the Ophthalmological Department, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; associate professor of the Department of Ophthalmology, Academy of Postgraduate Education of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125310, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0934-725X.

Evgeniya B. Tretyak — C. Sc. (Med.), ophthalmologist of the Ophthalmological Department, A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 46, Zhivopisnaya str., Moscow, 123182, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5304-1434.

Svetlana I. Rychkova — Dr. Sc. (Med.), ophthalmologist, leading researcher of the Laboratory "Visual Systems", Institute for Information Transmission Problems of the RAS (Kharkevich Institute); 19, Bol'shoy Karetnyy lane, Moscow, 127051, Russian Federation; associate professor of the Department of Eye Diseases, Medical Biological University of Innovations and Continuous Education of the A.I. Burnazyan Federal Medical Biophysical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 46, build. 8, Zhivopisnaya str., Moscow, 123098, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6764-8950.

Armine S. Gevorkyan — applicant of the Federal Scientific and Clinical Center of the Federal Medical Biological Agency of Russian Federation; 91, Volokolamskoe road, Moscow, 125310, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0773-1933.

Tatyana E. Borisenko — consultant for evidence-based medicine, M.M. Krasnov Research Institute of Eye Diseases; 11A, B, Rossolimo str., Moscow, 119021, Russian Federation.

Contact information: Vera G. Likhvantseva, e-mail: likhvantseva-4@yandex.ru.

Financial Disclosure: the study was conducted within the framework of the research work (cipher: "Proftrud-2", No. 10.020.21.800).

There is no conflict of interest.

Received 07.09.2023.

Revised 02.10.2023.

Accepted 25.10.2023.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-6

Характеристика множественной и сочетанной офтальмотравмы у детей на современном этапе

Г.Ш. Аржиматова^{1,2}, О.В. Карасева³, Е.А. Королева³, Г.М. Чернакова²¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация²ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация³НИИ НДХиТ, Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: определить медико-эпидемиологические особенности повреждения органа зрения у детей при сочетанной и множественной травме в условиях специализированного хирургического стационара.

Материал и методы: в исследовании приняли участие 403 пациента в возрасте от 1 мес. до 18 лет, получивших повреждение органа зрения и множественную или сочетанную травму различной степени тяжести в течение суток до момента поступления в стационар. Все участники находились на стационарном лечении в НИИ НДХиТ в период 2014–2020 гг. Исследование проводилось ретро- и проспективно. Оценивали следующие данные: возраст пациента, пол, степень тяжести сочетанной травмы по шкале ISS, причина травмы, сочетание поражения анатомических областей.

Результаты исследования: среди обследованных детей с механической сочетанной офтальмотравмой (СОТ) мальчиков было 255 (63%), девочек — 148 (37%). Средний возраст мальчиков составил $10,2 \pm 0,34$ года, девочек — $8,5 \pm 0,42$ года. Более половины (67,5%) включенных в исследование были детьми школьного возраста и подростками. Мальчики чаще, чем девочки, получали СОТ (падение с высоты, школьная, спортивная, огнестрельная/минно-взрывная и уличная травмы). Более чем в половине случаев — у 227 (56,4%) пациентов — выявлена заинтересованность структур орбиты — костного скелета и/или ее содержимого (различные варианты). Наиболее частым вариантом повреждения органа зрения было сочетание повреждения орбиты и придаточного аппарата глаза, чаще всего в виде параорбитальной гематомы. При нарастании тяжести политравмы увеличивается доля детей с множественными переломами орбитальных стенок.

Заключение: наиболее часто СОТ дети получали в результате дорожно-транспортных происшествий. Доля детей с легкой сочетанной травмой (по шкале ISS) составила 47,1%, со средней — 18,4%, с тяжелой — 33,5%. Наиболее значимыми с точки зрения хирургического лечения у детей с СОТ являются переломы костных стенок орбиты, из них односторонние переломы встречаются в 56,4% случаев, билатеральные переломы — в 17,9% случаев. В подавляющем большинстве случаев (99%) СОТ у детей сочетается с черепно-мозговой травмой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сочетанная офтальмотравма, множественная травма, сочетанная травма, СОТ, перелом орбиты, травма орбиты, структура сочетанной офтальмотравмы, повреждение органа зрения, повреждения орбиты.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Аржиматова Г.Ш., Карасева О.В., Королева Е.А., Чернакова Г.М. Характеристика множественной и сочетанной офтальмотравмы у детей на современном этапе. Клиническая офтальмология. 2024;24(2):78–82. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-6.

Multiple and complex eye injuries in children

G.Sh. Arzhimatova^{1,2}, O.V. Karaseva³, E.A. Koroleva³, G.M. Chernakova²¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian Federation²S.P. Botkin City Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation³Research Institute for Children's Emergency Surgery and Trauma, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to identify the medical and epidemiological hallmarks of eye damage in children with complex and multiple injuries in a specialized surgical department.

Patients and Methods: this study included 403 children aged 1 month to 18 years with eye injuries associated with multiple or complex injuries of varying severity on the day before hospital admission. All children were admitted between 2014 and 2020. The following data were evaluated: patient's age, gender, severity of complex trauma based on the ISS score, cause of trauma, combination of anatomical areas involved.

Results: among children with mechanical complex eye injuries, 255 (63%) were boys and 148 (37%) were girls. The mean age of boys was 10.2 ± 0.34 years, and the mean age of girls was 8.5 ± 0.42 years. Furthermore, more than half (67.5%) of those included in the study were school-aged children and adolescents. The most common types of injuries were those resulting from falls from height, school, sports, gunshot/mine blast, and street incidents. In more than half of the children ($n=227$, 56.4%), orbital traumas affecting the walls and/or content were reported. The most common type of eye damage was a complex damage to the orbit and ocular adnexa (most often as a periorbital hematoma). The percentage of children with multiple fractures of the orbital walls increases with an increase in the severity of polytrauma.

Conclusions: children most often received mechanical complex eye injuries as a result of road traffic accidents. The percentage of children with minor, moderate, and severe complex injuries (assessed by the ISS) was 47.1%, 18.4%, and 33.5%, respectively. Orbital fractures are the most common surgical entities in children with complex mechanical eye injuries. Unilateral orbital fractures were diagnosed in 56.4% of cases, while bilateral orbital fractures were diagnosed in 17.9%. In the majority of instances, mechanical complex eye injuries are associated with traumatic brain injury (99%).

KEYWORDS: complex eye injuries, multiple injury, combined injury, mechanical complex eye injury, orbital fracture, orbital injury, morbidity pattern, damage to eye.

FOR CITATION: Arzhimatova G.Sh., Karaseva O.V., Koroleva E.A., Chernakova G.M. Multiple and complex eye injuries in children. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(2):78–82 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-6.

ВВЕДЕНИЕ

В контексте общей травматологии офтальмотравма (повреждение глазного яблока, орбиты и/или ее содержимого, придаточного аппарата (ПА) глаза) может сочетаться с травмами других анатомических областей. Повреждение органа зрения и иных структур в пределах одной области (например, при краниофациальной травме) определяют как множественную травму. Сочетанная офтальмотравма (СОТ) может быть представлена одновременным поражением глаза/орбиты/ПА и переломами конечностей или повреждением внутренних органов. Для тяжелой множественной и сочетанной травмы принят синонимичный термин «политравма». Сочетанная травма характеризуется так называемым синдромом взаимного отягощения, когда повреждение разных анатомических областей, не будучи шокогенными, в изолированном варианте усугубляют тяжесть состояния пациента, приводя к развитию травматического шока и полиорганной недостаточности. Наибольшее распространение в мире получила шкала оценки тяжести травмы ISS (Injury Severity Score), предложенная S.P. Baker et al. в 1974 г. [1–5].

Для детского возраста, в отличие от взрослого, характерны особенности течения политравмы, обусловленные в том числе активными процессами роста и регенерации и иной анатомией костного скелета / связочного аппарата и внутренних органов. Нами найдены лишь единичные публикации [1–3], отражающие характеристики и удельный вес офтальмотравмы в структуре политравмы у детей, получавших лечение в специализированных хирургических стационарах, при этом в большинстве работ исследователи не указывают степень тяжести сочетанной и множественной травмы с повреждением органа зрения. Все вышесказанное определило цель настоящего исследования.

Цель исследования: определить медико-эпидемиологические особенности повреждения органа зрения у детей при сочетанной и множественной травме в условиях специализированного хирургического стационара.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследование пациентов с сочетаниями травматических поражений глаза/орбиты/ПА и иных анатомических областей проводилось в 2014–2020 гг. в НИИ НДХиТ. В исследовании приняли участие 403 пациента в возрасте от 1 мес. до 18 лет, средний возраст участников составил $9,6 \pm 0,27$ года.

Политравмой считали тяжелую сочетанную и множественную травму, включающую наличие двух и более тяжелых повреждений (по шкале ISS ≥ 16). В работе было

введено понятие СОТ — повреждение органа зрения в сочетании с любой другой анатомической структурой в пределах одной или разных анатомических областей. С учетом профиля стационара в исследование были включены пациенты только с механической множественной и сочетанной травмой.

Критериями включения в исследование были: поступление в первые сутки после получения травмы, наличие травматического поражения глазного яблока / орбиты / ПА (без нарушения целостности оболочки глаза), наличие внеглазной сочетанной и множественной травмы различной степени тяжести, возраст от 1 мес. до 18 лет.

Критериями исключения были: получение травмы более суток назад, хронические/сопутствующие заболевания органа зрения, терминальное состояние при поступлении.

При сборе анамнеза в каждом клиническом случае учитывались следующие данные: возраст пациента, пол, степень тяжести сочетанной травмы по шкале ISS, причина травмы, сочетание поражения анатомических областей. Анализ информации о травме проводили в следующих возрастных группах: дети грудного возраста (от 1 мес. до 1 года), дети раннего возраста (1–3 года), дети дошкольного возраста (4–6 лет), учащиеся начальных классов (7–11 лет), учащиеся средних классов (12–14 лет), учащиеся старших классов (15–18 лет).

Для изучения структуры сочетанных повреждений пациенты были разделены на группы в зависимости от тяжести сочетанной травмы, рассчитанной по ISS. Тяжесть повреждений оценивали в баллах (1–8 баллов — травма легкой степени тяжести, 9–15 баллов — травма средней степени, 16–24 балла — тяжелой степени, больше 25 баллов — крайне тяжелой степени).

Статистический анализ проводили с помощью программы SPSS, использовали инструменты описательной статистики и непараметрические критерии (критерий χ^2 , одновыборочный биномиальный критерий), значимость различий считали достоверной при $p < 0,005$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Среди обследованных детей с механической СОТ мальчиков было 255 (63%), девочек — 148 (37%). Средний возраст мальчиков составил $10,2 \pm 0,34$ года, девочек — $8,5 \pm 0,42$ года. Пациенты распределились в зависимости от возраста следующим образом: дети грудного возраста — 36 (8,9%), дети раннего возраста — 23 (5,7%), дети дошкольного возраста — 72 (17,9%), учащиеся начальных классов — 80 (19,9%), учащиеся средних классов — 98 (24,3%), учащиеся старших классов — 94 (23,3%). Таким образом, более половины (67,5%) включенных в исследование были детьми школьного возраста и подростками.

Говоря о СОТ, можно отметить разнообразие условий получения и механизмов общей травмы и травмы ПА / глазного яблока / орбиты. Среди причин СОТ лидировали дорожно-транспортные происшествия (ДТП) — травму в них получили 130 (32,3%) пациентов. Так называемую уличную травму получил каждый пятый ребенок — 83 (20,6%) пациента, СОТ в результате падения с высоты (кататравма) диагностирована у 48 (11,9%) пациентов. Среди прочих видов травм отмечались бытовая (13,7%), спортивная (4,8%), школьная (3,8%), минно-взрывная (0,5%), огнестрельная (0,3%) и железнодорожная (0,8%). Несмотря на то, что драка не является отдельной причиной получения СОТ согласно общепринятой классификации, в нашей работе мы решили выделить данные случаи в отдельную группу, учитывая специфические характеристики получаемой в этой ситуации офтальмотравмы (мужской пол пострадавшего, монологическое поражение, легкая сочетанная черепно-мозговая травма (ЧМТ), перелом одной стенки орбиты). В результате драки пострадали 60 (14,9%) детей, участвовавших в исследовании.

Отдельные виды травм получали в основном мальчики. Такими «мужскими» видами травмы, по нашим данным, являются падение с высоты, школьная, спортивная, огнестрельная/минно-взрывная и уличная травмы. Среди травм, которые произошли в быту, при ДТП, а также спортивно-уличных травм распределение между мальчиками и девочками было сопоставимо.

Пациенты с СОТ распределились по степени тяжести общей травмы следующим образом: легкая степень — у 190 (47,1%) детей, средняя степень — у 78 (19,4%), тяжелая степень — у 135 (33,5%). Несмотря на кажущееся преобладание пациентов с СОТ легкой степени тяжести, статистический анализ не подтвердил данную тенденцию. СОТ отличалась значительной гетерогенностью клинических вариантов. Более чем в половине случаев (227 (56,4%) пациентов) выявлена заинтересованность структур орбиты — костного скелета и/или ее содержимого (различные варианты). Наиболее частым вариантом повреждения органа зрения в нашем исследовании было сочетание повреждения орбиты и ПА глаза, чаще всего в виде параорбитальной гематомы (табл. 1).

В рассматриваемой выборке доминирующими оказались контузионные повреждения орбиты в виде ее переломов — у 227 (56,4%) пациентов, у 120 (29,8%) встречались переломы костного скелета орбиты без смещения, у 107 (26,6%) были диагностированы смещения костей орбиты. Интактная орбита наблюдалась у 176 (43,2%) детей с СОТ.

Переломы стенок орбиты были диагностированы по данным компьютерной томографии черепа. Наиболее часто встречались изолированные переломы верхней и нижней стенок орбиты (рис. 1).

Обращает на себя внимание тот факт, что при легкой степени тяжести травмы у 4 (1%) пациентов отмечались множественные (две и более стенки) переломы орбиты, при средней степени — у 22 (5,5%) больных, при тяжелой — у 76 (19%) пациентов. Таким образом, при нарастании тяжести политравмы увеличивалась доля детей с множественными переломами орбитальных стенок (рис. 2).

Чаще травма орбиты была односторонней: перелом правой орбиты наблюдался в 44,4% случаев, перелом левой орбиты — в 37,7% случаев. Статистический анализ позволил установить взаимосвязь между тяжестью политравмы и частотой билатеральных переломов — при тя-

Таблица 1. Структура СОТ у детей — участников исследования

Table 1. Pattern of morbidity of mechanical complex eye injury in children

Вариант повреждения структур глаза и орбиты Type of ocular and orbital injuries	Количество пациентов / Children, n (%)
Травма ПА глаза / переломы орбиты Ocular adnexal injury/orbital fractures	135 (33,5)
Травма ПА / глазного яблока / переломы орбиты Ocular adnexal injury / globe injury / orbital fractures	79 (19,6)
Травма ПА / глазного яблока / зрительного нерва / переломы орбиты / Ocular adnexal injury / globe injury/optic nerve injury/orbital fractures	4 (1,0)
Переломы орбиты / травма глазного яблока Orbital fractures/globe injury	7 (1,7)
Переломы орбиты / травма зрительного нерва / глазного яблока / Orbital fractures/optic nerve injury/globe injury	2 (0,5)
Изолированная травма ПА глаза Ocular adnexal injury alone	119 (29,5)
Травма ПА / глазного яблока Ocular adnexal injury/globe injury	39 (9,7)
Изолированное повреждение глазного яблока Globe injury alone	18 (4,5)

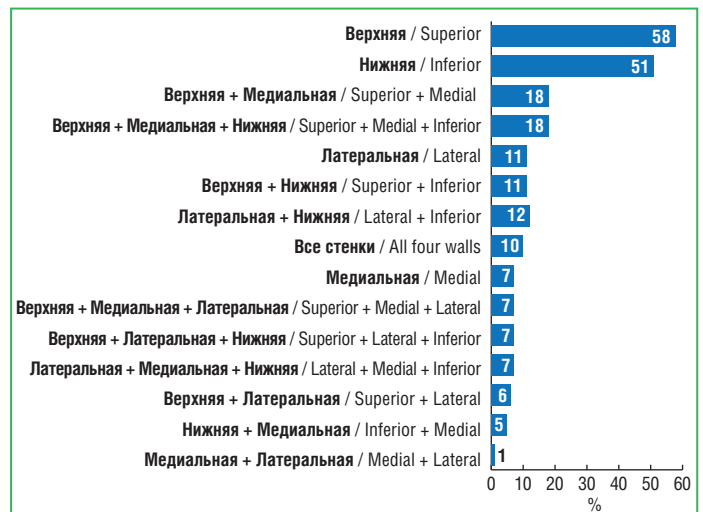


Рис. 1. Варианты переломов стенок орбиты при СОТ у детей

Fig. 1. Variants of orbital fractures in mechanical complex eye injuries in children

желой и крайне тяжелой степени сочетанной травмы чаще встречалась двусторонняя травма орбиты. Распределение пациентов с переломами орбиты в зависимости от степени тяжести политравмы отражено в таблице 2.

У пациентов с повреждениями ПА глаза наиболее часто встречалась параорбитальная гематома — в 262 (65%) случаях, ушибленная рана век — в 25 (6%) случаях, ущемление мягких тканей орбиты — в 14 (3,4%) случаях. Ретробульбарная гематома была диагностирована у 14 (3,5%) детей, в 11 (2,7%) случаях встречались ссадины век. Такие травмы,

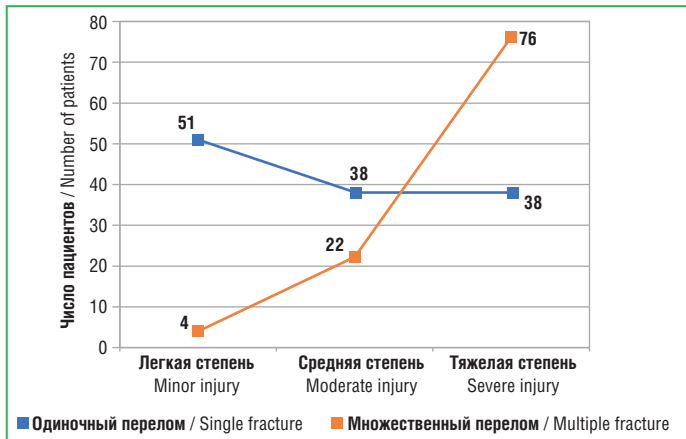


Рис. 2. Влияние степени тяжести сочетанной травмы на характер перелома костной орбиты у детей

Fig. 2. Effect of severity of complex injury on orbital fracture type in children

как инородное тело орбиты, повреждение носослезного канала, орбитальное энцефалоцеле, рваные раны век были единичными и составили каждая меньше 1% от всех повреждений ПА.

Повреждения глазного яблока при СОТ у детей чаще всего были представлены субконъюнктивальными кровоизлияниями — 67 (16,6%) случаев. У 34 (8,45%) детей был диагностирован участок сотрясения сетчатки, так называемое «берлиновское помутнение», у 9 (2,2%) детей — снижение остроты зрения. Дислокация глазного яблока встречалась в 18 (4,5%) случаях. Также встречались ретинальные кровоизлияния — у 5 (1,2%) детей. В одном случае ребенок поступил с разрывом конъюнктивы, один ребенок — с надрывом зрачкового края, еще один — с отслойкой сетчатки. Особо обращают на себя внимание дети с травматической оптической нейропатией, таких было 6 (1,5%) человек, с застойным диском зрительного нерва — 4 (1%) ребенка. Именно у таких больных имеется наибольший риск неблагоприятного исхода в отношении зрительных функций и инвалидизации пациента в дальнейшем.

Одной из характеристик офтальмотравмы, рассматриваемой в данном исследовании, является ее сочетание с травматическими повреждениями других областей тела, доминирующим поражением выступает ЧМТ — ее диагностировали у подавляющего числа пациентов (400 (99%)). Среди пострадавших детей закрытую ЧМТ (ЗЧМТ) получили 263 (65,75%) пациента, открытую ЧМТ (ОЧМТ) — 137 (34,25%). Только 3 (0,7%) пациента имели повреждения орбиты в сочетании с повреждениями других областей тела без ЧМТ. При поиске взаимосвязи между ЗЧМТ и ОЧМТ и вариантами офтальмотравмы оказалось, что повреждения орбиты в равном количестве встречаются при ОЧМТ и ЗЧМТ (табл. 3). Травмы же ПА и глазного яблока чаще диагностировались у детей с ЗЧМТ.

По данным М.В. Лебедева и соавт. [6], наиболее часто к повреждению органа зрения приводили тупые и проникающие ранения, а по данным А.В. Степанова и соавт. [7], в группе пациентов с сочетанными повреждениями чаще других регистрировалась огнестрельная травма и лишь на втором месте — ДТП. В исследовании Б.В. Монахова [8] на первом месте причиной травм глаза является ДТП, что совпадает с нашими результатами. За последние годы, по данным многих авторов [9–12], структура повреждений костей лицевого скелета существенно изменилась. Все эти авторы описывают, что офтальмотравма в виде переломов костных стенок орбиты занимает значимое место среди краниофациальных травм и в структуре травматизма в целом. Наиболее часто повреждения органа зрения сопровождаются ЧМТ, что подтвердилось данными нашего исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный нами анализ данных пациентов с повреждениями орбиты / глазного яблока / ПА глаза и сочетанными и множественными поражениями других локализаций позволил определить следующее:

1. Основной причиной СОТ являются ДТП, что отражает общую тенденцию травматизма в целом. В настоящем исследовании доля пациентов с легкой

Таблица 2. Варианты повреждений орбиты у детей в зависимости от степени тяжести сочетанной травмы, n (%)

Table 2. Types of orbital injuries depending on the severity of the complex injury, n (%)

Вариант повреждения орбиты Orbital injury	Сочетанная травма / Complex injury			Всего Overall
	легкой степени minor	средней степени moderate	тяжелой и крайне тяжелой степени / serious and severe	
Одностороннее правое / Right-sided	94 (23,3)	30 (7,5)	55 (13,6)	179 (44,4)
Одностороннее левое / Left-sided	84 (20,8)	31 (7,7)	37 (9,2)	152 (37,7)
Двустороннее / Bilateral	12 (3,0)	17 (4,2)	43 (10,7)	72 (17,9)

Таблица 3. Варианты СОТ у детей в зависимости от вида ЧМТ, n (%)

Table 3. Types of mechanical complex eye injuries depending on the type of TBI, n (%)

Вид ЧМТ TBI	Повреждение / Injury			
	глазного яблока / globe	ПА глаза / ocular adnexal	орбиты / orbital	зрительных нервов / optic nerve
Закрытая / Closed	46 (11,4)	111 (27,5)	104 (25,8)	2 (0,5)
Открытая / Penetrating	12 (3,0)	5 (1,2)	116 (28,8)	4 (0,9)

- степенью сочетанной травмы составила чуть меньше 50% случаев.
- Основным значимым, с точки зрения необходимости хирургического вмешательства, видом повреждения органа зрения при СОТ являются односторонние переломы орбиты.
 - Доминирующим сочетанным поражением при СОТ выступает ЧМТ, она диагностирована в 99% случаев. Среди пострадавших детей с СОТ превалировала ЗЧМТ.

Литература / References

- Baker S.P., O'Neill B. The injury severity score: an update. *J Trauma*. 1976;16(11):882–885. DOI: 10.1097/00005373-197611000-00006.
- Baker S.P., O'Neill B., Haddon W. et al. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J Trauma*. 1974;14(3):187–195. DOI: 10.1097/00005373-197403000-00001.
- Galvagno S.M., Massey M., Bouzat P. et al. Correlation between the revised trauma score and injury severity score: implications for prehospital trauma triage. *Prehosp Emerg Care*. 2019;23(2):263–270. DOI: 10.1080/10903127.2018.1489019.
- Muhm M., Danko T., Winkler H., Ruffing T. Assessment of prehospital injury severity in children: challenge for emergency physicians (in German). *Anaesthesist*. 2013;62(5):380–388. DOI: 10.1007/s00101-013-2176-8.
- Palmer C.S., Gabbe B.J., Cameron P.A. Defining major trauma using the 2008 Abbreviated Injury Scale. *Injury*. 2016;47(1):109–115. DOI: 10.1016/j.injury.2015.07.003.
- Лебедев М.В., Оленникова М.М., Бахтурин Ю.А., Бахтурин Н.А. Частота и структура повреждения органа зрения при сочетанных травмах в дорожно-транспортных происшествиях. *Вестник Российской Военно-медицинской академии*. 2015;2:92–95.
- Lebedev M.V., Olennikova M.M., Bakhturina Yu.A., Bakhturin N.A. Frequency and structure of damage to the organ of vision in combined injuries in road traffic accidents. *Bulletin of the Russian Military Medical Academy*. 2015;2:92–95 (in Russ.).
- Степанов А.В., Гундорова Р.А., Кваша О.И. и др. Сочетанная травма глаз в условиях экстремальных ситуаций. *Медицина катастроф*. 2011;1:39–40.
- Stepanov A.V., Gundorova R.A., Kvasha O.I. et al. Combined eye injury in extreme situations. *Emergency Medicine*. 2011;1:39–40 (in Russ.).
- Монахов Б.В. Повреждения органа зрения при сочетанной и множественной травме: особенности диагностики и лечения. *Медицина катастроф*. 2008;2:22–23.
- Monakhov B.V. Damage to the organ of vision due to combined and multiple trauma: features of diagnosis and treatment. *Emergency Medicine*. 2008;2:22–23 (in Russ.).
- Рабинович С.С., Турапов А.А. Сочетанные черепно-мозговые травмы: терминология, классификация, эпидемиология, структура. *Вестник Новосибирского государственного университета*. 2008;6(3–2):140–147.
- Rabinovich S.S., Turapov A.A. Combined traumatic brain injuries: terminology, classification, epidemiology, structure. *Bulletin of Novosibirsk State University*. 2008;6(3–2):140–147 (in Russ.).
- Кутровская Н.Ю., Левченко О.В., Шалумов А.З. и др. Дистопия глазного яблока у больных с краниоорбитальными повреждениями в остром периоде черепно-мозговой травмы. *Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии*. 2011;4:16–22.
- Kutrovskaya N.Yu., Levchenko O.V., Shalumov A.Z. et al. Dystopia of the eyeball in patients with cranio-orbital injuries in the acute period of traumatic brain injury. *Annals of plastic, reconstructive and aesthetic surgery*. 2011;4:16–22 (in Russ.).
- Мошетова Л.К., Кочергин С.А., Кутровская Н.Ю. и др. Офтальмологическая диагностика и лечение краниоорбитальных повреждений в остром периоде черепно-мозговой травмы. *РМЖ. Клиническая офтальмология*. 2009;10(3):89–93.
- Moshetova L.K., Kochergin S.A., Kutrovskaya N.Yu. and others. Ophthalmological diagnosis and treatment of cranio-orbital injuries in the acute period of traumatic brain injury. *RMJ. Clinical ophthalmology*. 2009;10(3):89–93 (in Russ.).
- Абрамян С.В., Аржанцев А.П., Арутюнов А.С. и др. Челюстно-лицевая хирургия: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
- Abramyan S.V., Arzhantsev A.P., Arutyunov A.S. et al. Maxillofacial surgery: national guidelines. М.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Аржиматова Гульжияна Шевкетовна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1,

стр. 1; руководитель Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ГКБ им С.П. Боткина ДЗМ; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; ORCID iD 0000-0001-9080-3170.

Карасева Ольга Витальевна — д.м.н., врач детский хирург, заместитель директора по научной работе НИИ НДХиТ; 119180, Россия, г. Москва, ул. Б. Полянка, д. 22; ORCID iD 0000-0002-8709-8391.

Королева Елена Александровна — врач-офтальмолог консультативно-диагностического отделения НИИ НДХиТ; 119180, Россия, г. Москва, ул. Б. Полянка, д. 22; ORCID iD 0000-0003-1379-7971.

Чернакова Галина Мэлсовна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии, заведующая поликлиническим отделением № 2 Московского городского офтальмологического центра ГБУЗ ГКБ им С.П. Боткина ДЗМ; 125284, Россия, г. Москва, 2-й Боткинский пр-д, д. 5; ORCID iD 0000-0002-9630-6076.

Контактная информация: Королева Елена Александровна, e-mail: elena_doc@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 17.04.2024.

Поступила после рецензирования 24.04.2024.

Принята в печать 30.04.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Gul'zhiyana Sh. Arzhimatova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Barrikadnaya str., Moscow, 125993, Russian Federation; Head of the Moscow City Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9080-3170.

Olga V. Karaseva — Dr. Sc. (Med.), pediatrician surgeon, Deputy Director for Scientific Work, Research Institute for Children's Emergency Surgery and Trauma; 22, Bol'shaya Polyanka str., Moscow, 119180, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8709-8391.

Elena A. Koroleva — ophthalmologist of the Consultative and Diagnostic Department, Research Institute for Children's Emergency Surgery and Trauma; 22, Bol'shaya Polyanka str., Moscow, 119180, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1379-7971.

Galina M. Chernakova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology, Head of the Polyclinics Department No. 2, Moscow City Center, S.P. Botkin City Clinical Hospital; 5, 2nd Botkinskiy pass., Moscow, 125284, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9630-6076.

Contact information: Elena A. Koroleva, e-mail: elena_doc@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 17.04.2024.

Revised 24.04.2024.

Accepted 30.04.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-7

Липидный анализ слезной жидкости в диагностике дисфункции мейбомиевых желез

Л.Р. Тахауова^{1,2}, А.А. Гусева¹, А.А. Крылова¹, О.И. Кривошеина¹¹ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Российская Федерация²ФГБУН СБН Центр ФМБА России, Северск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Липидный слой слезной пленки (СП) играет важную роль в поддержании гомеостаза глазной поверхности, препятствуя как чрезмерному испарению водянистого слоя СП, так и повышенной теплоотдаче с поверхности эпителия роговицы и конъюнктивы. Липидный состав СП значительно отличается от любого другого липидного пула в организме человека и состоит из двух основных слоев: наружного — из неполярных липидов и внутреннего — из полярных липидов. неполярные липиды, лишенные внутреннего распределенного заряда, соответствуют толстому наружному слою, в то время как полярные липиды, имеющие положительные и отрицательные заряды на концах молекулы, формируют тонкий внутренний слой. Оба вида липидов синтезируются в мейбомиевых железах (МЖ) и обеспечивают стабильность СП. При дисфункции мейбомиевых желез (ДМЖ) меняются состав и физические свойства липидов, вызывая патологические изменения как в МЖ, так и в СП. При ДМЖ мейбум уплотняется и приобретает более высокую, чем в норме, температуру плавления. В секрете МЖ и в СП уменьшается количество неполярных и амфифильных липидов, вследствие чего ухудшается защитное действие липидного слоя слезы и снижается ее стабильность.

Помощь в изучении механизмов развития и прогрессирования различных заболеваний глазной поверхности (синдром «сухого глаза», ДМЖ, рецидивирующий блефароконъюнктивит и др.) может оказать липидное картирование, анализирующее липидный состав того или иного биологического материала пациента, например слезной жидкости. Это высокоинформативный метод исследования, отличающийся безопасностью и минимальной травматичностью, обеспечивающий получение новых данных фундаментального характера об особенностях СП при различных видах патологии глазной поверхности, а также открывающий перспективы установления индивидуальных особенностей течения патологии и выработки персонализированных подходов к лечению в каждом конкретном клиническом случае.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: слеза, липиды слезной пленки, глазная поверхность, дисфункция мейбомиевых желез, липидный анализ.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тахауова Л.Р., Гусева А.А., Крылова А.А., Кривошеина О.И. Липидный анализ слезной жидкости в диагностике дисфункции мейбомиевых желез. *Клиническая офтальмология*. 2024;24(2):83–87. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-7.

Lipid analysis of tear fluid as a diagnostic tool for meibomian gland dysfunction

L.R. Takhauova^{1,2}, A.A. Guseva¹, A.A. Krylova¹, O.I. Krivosheina¹¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation²Seversk Biophysical Scientific Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia, Seversk, Russian Federation

ABSTRACT

The tear film lipid layer plays a crucial role in maintaining ocular surface homeostasis by preventing excessive evaporation of the aqueous layer and reducing heat transfer from the corneal and conjunctival surface. The lipid composition of the tear film is unique and consists of two main layers: the outer (nonpolar lipids) and the inner (polar lipids). The thick outer layer of the tear film is composed of non-polar lipids that lack internal distributed charge, while the thin inner layer is formed by polar lipids with positive and negative charges at the ends of the molecule. Both types of lipids are synthesized in the meibomian glands (MG) and contribute to tear film stability. Meibomian gland dysfunction (MGD) alters the composition and physical properties of lipids, leading to pathological changes in both the MG and tear film. In meibomian gland dysfunction (MGD), the meibum thickens and acquires a higher melting point than normal. This leads to a decrease in the amount of nonpolar and amphiphilic lipids in the meibomian gland secretion and tear film. Consequently, the protective effect of the tear lipid layer is impaired, and its stability is compromised.

Lipid mapping analyzes the lipid composition of biological samples, such as tear fluid, to study the mechanisms of the development and progression of various ocular surface diseases, including dry eye syndrome, MGD, and recurrent blepharokeratitis. This method provides fundamental data on the properties of the tear film in various ocular surface diseases. It has the potential to establish hallmarks of disease course and develop personalized treatment approaches for specific clinical cases.

KEYWORDS: tear, tear film lipids, ocular surface, meibomian gland dysfunction, lipid analysis.

FOR CITATION: Takhauova L.R., Guseva A.A., Krylova A.A., Krivosheina O.I. Lipid analysis of tear fluid as a diagnostic tool for meibomian gland dysfunction. *Russian Journal of Clinical Ophthalmology*. 2024;24(2):83–87 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-7.

ВВЕДЕНИЕ

Слезная жидкость (СЖ) представляет собой сложную поликомпонентную систему, непрерывно увлажняющую глазную поверхность, в которой активно проте-

кают метаболические, иммунологические, регуляторные и защитные процессы [1, 2].

В нормальных условиях скорость продукции слезы колеблется в диапазоне от 0,5 до 2,2 мкл/мин, скорость обо-

рота — примерно 16% в минуту [3, 4]. Объем слезы на глазной поверхности человека составляет 7–10 мкл, а ее состав очень сложен и включает в себя неорганические электролиты, белки, липиды, холестерин, фосфолипиды и другие продукты обмена жиров, лизоцим, лактоферрин, простагландины, иммуноглобулины, ингибиторы протеолитических ферментов и др. [5–7].

Слезная пленка (СП), покрывающая глазную поверхность, состоит из нескольких слоев: муцинового слоя (толщиной от 0,02 до 0,05 мкм), состоящего из гликопротеинов, водянистого слоя (толщиной 0,7 мкм), содержащего электролиты, пептиды и гликопротеины, и поверхностного липидного слоя (толщиной 0,1 мкм). Поскольку СП также служит оптической преломляющей средой, поддержание ее стабильности играет ключевую роль в обеспечении оптимальной остроты зрения [8–10].

Муциновый слой СП обеспечивает равномерное распределение слезы на гидрофобном эпителии глазной поверхности и сглаживает микронеровности переднего эпителия роговицы. Кроме того, муцин влияет на вязкость СП, способствуя ее стабильности [11–14]. Дефицит муцинового слоя обуславливает десквамацию эпителиоцитов конъюнктивы и роговицы с последующей инициацией воспаления глазной поверхности.

Водянистый слой СП образуется за счет дополнительных слезных желез Вольфринга и Краузе и обеспечивает доставку кислорода и питательных веществ к эпителию роговицы. Данный слой представлен растворимыми в воде электролитами и органическими высокомолекулярными соединениями, содержит ферменты, факторы роста (эпидермальный фактор роста, трансформирующий фактор роста β), защитные факторы (лизоцим, гистамин, простагландины, иммуноглобулины As, G, M, D, E), глюкозу, витамины и антиоксиданты [15].

Снаружи водянистый слой СП покрыт довольно тонким липидным слоем. Он играет крайне важную роль в поддержании гомеостаза глазной поверхности, препятствуя как чрезмерному испарению водянистого слоя СП, так и повышенной теплоотдаче с поверхности эпителия роговицы и конъюнктивы. Помимо этого, липидный слой СП обеспечивает гладкость внешней поверхности СЖ, создавая условия для правильного преломления лучей света данной оптической средой [4].

Установлено [16], что при мигательных движениях век происходит изменение структуры слоев липидных молекул СЖ. При полузакрытой глазной щели липидные молекулы формируют так называемую «общую заслонку» толщиной от 25 до 500 нм, состоящую из 50–100 слоев липидов, либо истончаются, равномерно распределяясь по глазной поверхности.

Липиды, входящие в состав СП, синтезируются мейбомиевыми железами (МЖ) и железистыми клетками Цейса и Молля. Липидный состав мейбума значительно отличается от любого другого липидного пула в организме человека. Он представлен двумя слоями: внешним слоем неполярных липидов и внутренним слоем полярных липидов [17]. Полярные липиды обладают положительными и отрицательными зарядами на своих концах, в то время как неполярные липиды лишены заряда.

Уникальность мейбума заключается в особенном сочетании классов липидов, а также в гидроксировании жирных кислот и спиртов, изо- и антеизоразветвлении мейбомиевых липидов. Основные составляющие мейбума — это нейтральные липиды: эфиры воска и холестерина, дизфи-

ры и триацилглицерины, в меньшем количестве — свободные жирные кислоты, (О-ацил)- ω -гидроксижирная кислота, фосфолипиды, сфингомиелины, керамиды и др. [18].

Неполярные липиды СП

Основными липидами СП являются неполярные липиды, в частности эфиры воска и холестерина, которые синтезируются МЖ и составляют до 70% всего липидного слоя слезы [19, 20].

Эфиры воска в СП образуют внешний барьер, защищающий глазную поверхность от вредных воздействий окружающей среды и препятствующий испарению влаги [19, 20].

Эфиры холестерина в большом количестве обнаруживаются в мейбуме и кожном сале, при этом их содержание в других тканях организма человека невелико. Углеводородные цепочки холестеринных эфиров длинные, разветвленные и параллельно расположены друг к другу, благодаря чему мейбум имеет плотную структуру и относительно высокую температуру плавления [20].

Полярные (амфифильные) липиды СП

В СЖ присутствуют также полярные или амфифильные липиды, которые обладают как гидрофильными, так и гидрофобными концами. Такое строение позволяет данному виду липидов образовывать ламеллярные структуры благодаря притяжению их полярных частей к водному слою СП на границе вода — липиды [21]. Следствием этого является уменьшение поверхностного натяжения с образованием стабильной мультимолекулярной СП и равномерным распределением слезы по поверхности глаза. Доля полярных липидов в мейбуме составляет не менее 16% от общего объема [22].

Основные амфифильные липиды СП — это фосфолипиды и сфингомиелины, располагающиеся преимущественно в подслое полярных липидов [19]. Среди фосфолипидов СП наиболее часто (более 60% случаев) встречаются фосфатидилхолины, в 15% — фосфатидилэтанолламины. При этом в секрете МЖ человека содержание фосфатидилхолинов изолированно или в комбинации со сфингомиелинами составляет не более 0,015–0,2% от общего состава липидов мейбума [19, 20]. Подобное парадоксальное несоответствие высокого содержания фосфолипидов в слезе и незначительного их количества в секрете МЖ, являющемся основным источником липидов СП, делает актуальным вопрос о происхождении фосфолипидов СЖ.

В 2014 г. в составе мейбума здорового человека обнаружен новый тамфифильный вид липидов — холестерил-сульфат [23].

Сравнительно недавно установлено, что (О-ацил)- ω -гидроксижирная кислота в равной степени присутствует как в секрете МЖ, так и в СП [21, 24]. Одной из возможных физиологических ролей (О-ацил)- ω -гидроксижирной кислоты является формирование межфазного слоя СП, обеспечивающего ее стабильность. Так, например, снижение концентрации (О-ацил)- ω -гидроксижирной кислоты в СЖ у пациентов с синдромом «сухого глаза» (ССГ) сопровождается значительной дестабилизацией СП [23].

Характерной чертой всех основных классов сложных мейбомиевых липидов, таких как сложные эфиры воска, холестерин и (О-ацил)- ω -гидроксижирная кислота, является максимальная длина основной углеродной цепи, достигающая 36 углеродных остатков.

Дисфункция МЖ

У пациентов с дисфункцией МЖ (ДМЖ) существенно меняется состав и физические свойства липидов, что усугубляет патологические изменения как в самих МЖ, так и в СП [24]. При ДМЖ мейбум становится более густым и имеет более высокую температуру плавления, чем в норме, поэтому для перехода густого секрета МЖ в жидкое состояние требуется дополнительная тепловая энергия (прогревание).

Кроме того, как в секрете МЖ, так и в СП в целом при ДМЖ существенно снижается содержание неполярных липидов (эфиров холестерина и воска) и амфифильных липидов (фосфолипидов и сфингомиелинов), что приводит к ухудшению защитного действия липидного слоя СП и снижению ее стабильности.

Патогенетически различают две формы ДМЖ — рубцовую и нерубцовую [25]. Рубцовая форма ДМЖ возникает при сужении протоков МЖ, например на фоне трахомы и эритемы, что сопровождается уплотнением мейбума и ухудшением его оттока. Нерубцовая форма данной патологии возникает вследствие атрофии МЖ на фоне различных дерматологических заболеваний (акне, псориаз, дерматит), вызывающих гиперкератинизацию их выводных протоков [26–29].

Поскольку МЖ представляют собой основной источник липидов слезы, закупорка их протоков или стаз секрета может приводить к дефициту ключевых липидов СП, что, в свою очередь, приводит к нарушению ее стабильности [29].

Основными причинами качественного изменения мейбума при ДМЖ, согласно общепризнанному мнению [30], являются повышение температуры его плавления и снижение содержания в слезе фосфолипидов и сфингомиелинов.

Установлено, что липиды мейбума пациентов с ДМЖ формируют более упорядоченную и жесткую молекулярную структуру по сравнению с нормальным мейбумом, обладающим неупорядоченной жидкокристаллической структурой [28]. Сильное взаимодействие между молекулами липидов в упорядоченной структуре существенно затрудняет их распад и переход в жидкокристаллическую фазу. Как следствие, температура плавления мейбума при ДМЖ повышается, составляя в среднем 32,2 °С, что на 4 °С превышает нормальный показатель (28,9 °С) [30]. Кроме того, ситуация усугубляется тем, что средняя температура тарзальной конъюнктивы у пациентов с ДМЖ значительно (по меньшей мере на 1,5 °С) ниже, чем в норме, а также ниже средней температуры плавления мейбума [31].

Согласно современным исследованиям [32] при ДМЖ в мейбуме отмечается снижение содержания сложных эфиров воска и холестерина, что приводит к формированию более упорядоченной структуры мейбума и повышению температуры его плавления при данной патологии. Одной из возможных причин подавления синтеза и секреции эфиров воска является присутствие и размножение комменсальных бактерий на краях век [33, 34]. Выделяемые бактериями липолитические ферменты гидролизуют эфиры воска, что приводит к уменьшению их содержания в мейбуме с одновременным увеличением содержания других продуктов этой реакции, таких как свободные жирные кислоты и свободный холестерин. Снижение концентрации неполярных липидов в СП обуславливает появление дефектов наружного — липидного — слоя СП с увеличением скорости испарения слезы.

Необходимо отметить, что патологические изменения полярных липидов СП, обеспечивающие соединение между

собой слоя неполярных липидов и водно-муцинового слоя, сопровождаются повышением поверхностного натяжения и нестабильностью СП [31, 33]. В СП пациентов с блефаритами, сухим кератоконъюнктивитом отмечается снижение содержания фосфолипидов и сфингомиелинов.

Анализ липидного состава слезы

Существенную помощь в изучении механизмов развития и прогрессирования различных заболеваний глазной поверхности, таких как ССГ, ДМЖ, рецидивирующий блефароконъюнктивит и др., может оказать липидное картирование, анализирующее липидный состав того или иного биологического материала пациента, например СЖ.

Разделение, идентификация и количественное определение липидов слезы осуществляются с помощью различных аналитических подходов [35, 36]. Учитывая ограниченный объем получаемой для исследования слезы и существенный диапазон массы веществ, входящих в ее состав, рекомендуется проведение жидкостной хроматографии в сочетании с тандемной масс-спектрометрией [37, 38].

Необходимо отметить, что существенное влияние на результат липидного анализа СЖ оказывают такие этапы исследования, как сбор, хранение и обработка получаемого материала.

Забор проб слезы для липидного анализа

В настоящее время для получения СЖ применяется несколько способов. Одним из весьма распространенных является прямой сбор слезы в стеклянный капилляр, один из концов которого погружается в нижний свод конъюнктивного мешка глаза [39, 40]. Процесс сбора слезы при помощи стеклянного капилляра происходит медленно и прерывисто из-за естественных движений глаз и моргания, что может вызвать заметный дискомфорт у пациента, особенно в случае наличия эрозий на поверхности глаза, воспалительных процессов или ССГ. Необходимо отметить, что использование стеклянного капилляра для отбора слезы требует определенных навыков, так как существует потенциальный риск механического повреждения глазной поверхности. Более того, данный метод сбора слезы может быть неэффективным при выраженном дефиците водного компонента слезы в случае ССГ, болезни Шегрена и хронических воспалительных заболеваний глаз различной этиологии.

Другой широко применяемый метод сбора слезы основан на принципе абсорбции материала исследования с помощью поглощающего материала, помещенного за нижнее веко. С этой целью используются ацетатцеллюлозные фильтры, поливинилацетатные губки, а также тест-полоски Ширмера [41].

При заборе СЖ для исследования ее биохимического состава тест-полоска Ширмера, представляющая собой полоску фильтровальной бумаги шириной 50 мм и длиной 450 мм, после загибания одного из ее концов на 0,5 см помещается загнутым краем в нижний конъюнктивный свод на 5 мин [42].

Преимуществами данного метода для сбора СЖ является малоинвазивность, простота транспортировки и хранения. Важным доводом в пользу использования тест-полосок Ширмера служит способность получения биологического материала у пациентов с выраженным дефицитом слезы. Кроме того, этот метод сбора не требует специализированного оборудования и, согласно результатам исследований

применения тест-полосок Ширмера [43, 44], обеспечивает достоверные данные об объеме слезы и содержании в ней отдельных биохимических компонентов.

Однако при проведении диагностического забора слезы необходимо учитывать, что непосредственное размещение тест-полоски в конъюнктивальной полости исследуемого глаза вызывает рефлекторное слезотечение, потенциально способное менять липидный состав СЖ [45–47]. В связи с этим важным требованием к забору слезы с помощью тест-полосок Ширмера для липидного анализа СЖ, которое должно неукоснительно выполняться, является осторожное и аккуратное размещение тест-полоски за нижним веком исследуемого глаза пациента.

ПОДГОТОВКА И ХРАНЕНИЕ ПРОБ

При использовании тест-полосок Ширмера для забора слезы применяют разные методы извлечения липидов из полоски, одним из наиболее простых является центрифугирование. Пропитанную слезой полоску Ширмера отрезают и помещают в пробирку с 500 мкл физиологического раствора хлорида натрия 0,9 г/л. Затем проводится центрифугирование при 3000 оборотов в 1 мин в течение 10 мин, что позволяет элюировать компоненты слезы в физиологический раствор [48].

Определение концентрации липидов в образцах СЖ проводится в соответствии с учетом коэффициента разведения слезы физиологическим раствором. С этой целью осуществляется расчет исходного объема забранной для исследования слезы: если 1,0 мм пропитанной СЖ полоски соответствует 1 мкл ее объема, то фактический объем полученной слезы ($V_{\text{слезы}}$) в мкл равен длине смоченной зоны полоски в 1,0 мм.

Конечный объем образца ($V_{\text{образца}}$) для лабораторного анализа включает объем забранной СЖ и объем физиологического раствора 500 мкл, используемый для разведения:

$$V_{\text{образца}} = V_{\text{слезы}} + 500 \text{ мкл.}$$

Коэффициент разведения ($K_{\text{разв}}$) образца СЖ рассчитывается по формуле:

$$K_{\text{разв}} = V_{\text{образца}} / V_{\text{слезы}}$$

Хранение полученных образцов слезы возможно в течение длительного периода времени благодаря применению специального метода высушивания и строгому соблюдению температурного режима: при хранении проб рекомендуемая температура — минус 20 °С, при их транспортировке — минус 80 °С. В случае несоблюдения температурного режима концентрация липидов в образцах СЖ значительно снижается [49]. Четкое соблюдение правил подготовки, хранения и транспортировки проб СЖ позволяет избежать погрешностей в определении количественного состава слезы, что обеспечивает возможность корректной идентификации липидов при различных заболеваниях органа зрения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Слезная пленка представляет собой сложную систему, чувствительную ко многим физиологическим изменениям, в частности к уменьшению содержания в ней неполярных и амфифильных липидов. Уменьшение содержания липидов в СЖ возможно как вследствие стаза секрета или закупорки протоков МЖ при их дисфункции, так и вследствие

повышения активности бактериальных липаз, гидролизующих неполярные липиды слезы с образованием побочных продуктов реакции.

Существенную помощь в изучении закономерностей развития и прогрессирования различных заболеваний глазной поверхности может оказать липидный анализ СЖ. Будучи высокоинформативным методом исследования, отличающимся безопасностью и минимальной травматичностью, он обеспечивает получение новых данных фундаментального характера об особенностях СП при различных видах патологии глазной поверхности, а также открывает перспективы установления индивидуальных особенностей течения патологии и выработки персонализированных подходов к лечению в каждом конкретном клиническом случае.

Литература / References

- Willcox M.D.P., Argüeso P., Georgiev G.A. et al. TFOS DEWS II Tear Film Report. *Ocul Surf.* 2017;15(3):366–403. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.03.006.
- Craig J.P., Nelson J.D., Azar D.T. TFOS DEWS II Report Executive Summary. *Ocul Surf.* 2017;XXX:1–11. DOI: 10.1016/j.jtos.2017.08.003.
- Gipson I.K. Distribution of mucins at the ocular surface. *Exp Eye Res.* 2004;78(3):379–388. DOI: 10.1016/s0014-4835(03)00204-5.
- Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» у людей молодого возраста: нерешенная проблема современности. *Современная оптометрия.* 2007;2(2):38–43.
- Brzheskij V.V. Dry eye syndrome in young people: unsolved problem of the modern time. *Modern optometry.* 2007;2(2):38–43 (in Russ.).
- Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Дисфункция мейбомиевых желез у пациентов с сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2022;25(2):186–191. DOI: 10.14341/DM12798.
- Safonova T.N., Medvedeva E.S. Dysfunction of the meibomian glands in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus.* 2022;25(2):186–191 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM12798.
- Сафонова Т.Н., Атькова Е.Л., Кинтюхина Н.П., Резникова Л.В. Современные методы исследования морфофункционального состояния век при дисфункции мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии.* 2018;134(5):276–281. DOI: 10.17116/oftalma2018134051276.
- Safonova T.N., At'kova E.L., Kintukhina N.P., Reznikova L.V. Modern methods of evaluating the morphological and functional state of the eyelids in chronic blepharitis. *Vestnik Ophthalmologii.* 2018;134(5):276–281 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2018134051276.
- Бржеский В.В., Егорова Г.Б., Егоров Е.А. Синдром «сухого глаза» и заболевания глазной поверхности: клиника, диагностика, лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2016:464.
- Brzheskij V.V., Egorova G.B., Egorov E.A. Dry eye syndrome and diseases of the eye surface: clinical course, diagnostics, treatment. М.: GEOTAR-Media. 2016:464 (in Russ.).
- Oxholm P., Daniels T., Bendtzen K. Cytokine expression in labial salivary glands from patients with primary Sjögrens syndrome. *Autoimmunity.* 1992;12(3):185–191. DOI: 10.3109/08916939209148458.
- Бржеский В.В. Синдром «сухого глаза» — болезнь цивилизации: современные возможности диагностики и лечения. *Медицинский Совет.* 2013;(3):114–116. DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-114-116.
- Brzhesky V.V. Dry eye syndrome: a disease of the civilization. diagnosis and treatment options. *Medical Council.* 2013;(3):114–116 (in Russ.). DOI: 10.21518/2079-701X-2013-3-114-116.
- Elgin C.Y., Iskeleli G., Aydin O. Effects of the rigid gas permeable contact lens use on tear and ocular surface among keratoconus patients. *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41(3):273–276. DOI: 10.1016/j.clae.2017.12.013.
- Аветисов С.Э., Сурнина З.В., Новиков И.А. и др. Влияние слезной пленки на результаты прямой оценки чувствительности роговицы. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(2):81–85. DOI: 10.17116/oftalma202013602181.
- Avetisov S.É., Surnina Z.V., Novikov I.A. et al. The effect of the tear film on the results of a direct assessment of the sensitivity of the cornea. *Vestnik Ophthalmologii.* 2020;136(2):81–85 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202013602181.
- Сафонова Т.Н., Медведева Е.С. Современные возможности исследования состава секрета мейбомиевых желез. *Вестник офтальмологии.* 2022;138(1):84–89. DOI: 10.17116/oftalma202213801184.
- Safonova T.N., Medvedeva E.S. Modern possibilities of studying the composition of meibomian glands secretion. *Vestnik Ophthalmologii.* 2022;138(1):84–89 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma202213801184.
- Oxholm P., Daniels T., Bendtzen K. Cytokine expression in labial salivary glands from patients with primary Sjögrens syndrome. *Autoimmunity.* 1992;12(3):185–191. DOI: 10.3109/08916939209148458.
- Jones D.T., Monroy D., Ji Z. et al. Sjögren's syndrome: cytokine and Epstein-Barr viral gene expression within the conjunctival epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(9):3493–3504. PMID: 8056525.
- Мошетова Л.К., Косырев А.Б., Цихончук Т.В., Яровая Г.А. Оценка региональной фибринолитической активности слезной жидкости путем определения уровня D-димера у пациентов с окклюзией ретинальных вен. *Офтальмологические ведомости.* 2016;9(4):18–29. DOI: 10.17816/OV9418-29.
- Moshetova L.K., Kosyrev A.B., Tsikhonchuk T.V., Yarovaya G.A. assessment of regional fibrinolytic activity of tear fluid by determining the levels of D-dimer in patients with retinal vein occlusion. *Ophthalmology Journal.* 2016;9(4):18–29 (in Russ.). DOI: 10.17816/OV9418-29.

16. McDonald J.E. Surface phenomena of the tear film. *Am J Ophthalmol.* 1969;67(1):56–64. DOI: 10.1016/0002-9394(69)90008-7.
17. Fang L., Liu J., Liu Z. Immune modulating nanoparticles for the treatment of ocular diseases. *J Nanobiotechnology.* 2022;20(1):496. DOI: 10.1186/s12951-022-01658-5.
18. Butovich I.A., Wojtowicz J.C., Molai M. Human tear film and meibum. Very long chain wax esters and (O-acyl)-omega-hydroxy fatty acids of meibum. *J Lipid Res.* 2009;50(12):2471–2485. DOI: 10.1194/jlr.M900252-JLR200.
19. Butovich I.A. Tear film lipids. *Exp Eye Res.* 2013;117:4–27. DOI: 10.1016/j.exer.2013.05.010.
20. Cwiklik L. Tear film lipid layer: A molecular level view. *Biochim Biophys Acta.* 2016;1858(10):2421–2430. DOI: 10.1016/j.bbame.2016.02.020.
21. Butovich I.A. On the presence and role of polar lipids in meibum. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(12):6908–6911. DOI: 10.1167/iops.10-6328.
22. Nicolaides N., Kaitaranta J.K., Rawdah T.N. et al. Meibomian gland studies: comparison of steer and human lipids. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1981;20(4):522–536. PMID: 7194326.
23. Lam S.M., Tong L., Duan X. et al. Longitudinal changes in tear fluid lipidome brought about by eyelid-warming treatment in a cohort of meibomian gland dysfunction. *J Lipid Res.* 2014;55(9):1959–1969. DOI: 10.1194/jlr.P051185.
24. Arita R., Mori N., Shirakawa R. et al. Meibum Color and Free Fatty Acid Composition in Patients With Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(8):4403–4412. DOI: 10.1167/iops.14-16254.
25. Driver P.J., Lemp M.A. Meibomian gland dysfunction. *Surv Ophthalmol.* 1996;40(5):343–367. DOI: 10.1016/s0039-6257(96)80064-6.
26. Yokoi N., Georgiev G.A. Tear-film-oriented diagnosis for dry eye. *Jpn J Ophthalmol.* 2019;63:127–136. DOI: 10.1007/s10384-018-00645-4.
27. Garrigue J.-S., Amrane M., Faure M.-O. Relevance of Lipid-Based Products in the Management of Dry Eye Disease. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2017;33(9):647661. DOI: 10.1089/jop.2017.0052.
28. Uysal B.S., Akcay E., Kilicarslan A. et al. Tear function and ocular surface changes following corneal collagen cross-linking treatment in keratoconus patients: 18-month results. *Int Ophthalmol.* 2020;40(1):169–177. DOI: 10.1007/s10792-019-01161-1.
29. Doughty M.J. Goblet cell density estimate differences in impression cytology samples varies with different magnification of images. *Cont Lens Anterior Eye.* 2018;41(3):290–296. DOI: 10.1016/j.clae.2017.12.002.
30. McCulley J.P., Shine W.E. Meibomian secretions in chronic blepharitis. *Adv Exp Med Biol.* 1998;438:319–326. DOI: 10.1007/978-1-4615-5359-5_45.
31. Qazi Y., Kheirkhah A., Blackie C. et al. Clinically Relevant Immune-Cellular Metrics of Inflammation in Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2018;59:6111–6123. DOI: 10.1167/iops.18-25571.
32. Borchman D., Ramasubramanian A., Foulks G.N. Human Meibum Cholesteryl and Wax Ester Variability With Age, Sex, and Meibomian Gland Dysfunction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2019;60(6):2286–2293. DOI: 10.1167/iops.19-26812.
33. Borchman D. The optimum temperature for the heat therapy for meibomian gland dysfunction. *Ocul Surf.* 2019;17(2):360–364. DOI: 10.1016/j.jtos.2019.02.005.
34. Pucker A.D., Haworth K.M. The presence and significance of polar meibum and tear lipids. *Ocul Surf.* 2015;13(1):26–42. DOI: 10.1016/j.jtos.2014.06.002.
35. Runzhong F., Klingngam W., Heur M. et al. Tear proteases and protease inhibitors: potential biomarkers and disease drivers in ocular surface disease. *Eye Contact Lens.* 2021;46(2):70–83. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000641.
36. Minami M., Otake H., Nakazawa Y. et al. Balance of Drug Residence and Diffusion in Lacrimal Fluid Determine Ocular Bioavailability in In Situ Gels Incorporating Tranilast Nanoparticles. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1425. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091425.
37. Siddireddy J.S., Vijay A.K., Tan J., Willcox M. Effect of Eyelid Treatments on Bacterial Load and Lipase Activity in Relation to Contact Lens Discomfort. *Eye Contact Lens.* 2020;46(4):245–253. DOI: 10.1097/ICL.0000000000000673.
38. Ogawa Y., Shimizu E., Tsubota K. Interferons and Dry Eye in Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11):3548. DOI: 10.3390/ijms19113548.
39. Varu D.M., Rhee M.K., Akpek E.K. et al. Conjunctivitis Preferred Practice Pattern. *Ophthalmology.* 2019;126(1):P94–P169. DOI: 10.1016/j.ophtha.2018.10.020.
40. Tang Z., Fan X., Chen Y., Gu P. Ocular Nanomedicine. *Adv Sci (Weinh).* 2022;9(15):e2003699. DOI: 10.1002/advs.202003699.
41. Dammak A., Huete-Toral F., Carpena-Torres C. et al. From Oxidative Stress to Inflammation in the Posterior Ocular Diseases: Diagnosis and Treatment. *Pharmaceutics.* 2021;13(9):1376. DOI: 10.3390/pharmaceutics13091376.
42. Fan R., Chan T.C., Prakash G., Jhanji V. Applications of corneal topography and tomography: A review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46:133–146. DOI: 10.1111/ceo.13136.
43. Zhang X.H., Li X. Effect of rigid gas permeable contact lens on keratoconus progression: a review. *Int J Ophthalmol.* 2020;13(7):1124–1131. DOI: 10.18240/ijo.2020.07.17.
44. Doughty M.J. Consideration of three types of spontaneous eyeblink activity in normal humans: during reading and video display terminal use, in primary gaze, and while in conversation. *Optom Vis Sci.* 2001;78(10):712–725. DOI: 10.1097/00006324-200110000-00011.
45. Yilmaz F.O., Yildiz B.K., Tunc U. et al. Comparison of topical omega-3 fatty acids with topical sodium hyaluronate after corneal crosslinking: Short-term results. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021;9:1–7. DOI: 10.1080/09273948.2020.1858117.
46. Wang L., Luo S., Xu H. et al. Evaluation of His-Metal Assemblies as a Drug Delivery Vehicle in the Treatment of Anterior Segment Disease Using a Corneal Inflammation Model. *ACS Biomater Sci Eng.* 2020;6:4012–4023. DOI: 10.1021/acsbomater.0c00218.
47. Ung L., Bispo P.J.M., Shanbhag S.S. et al. The persistent dilemma of microbial keratitis: Global burden, diagnosis, and antimicrobial resistance. *Surv Ophthalmol.* 2019;64:255–271. DOI: 10.1016/j.survophthal.2018.12.003.
48. Ситник Г.В., Камышников В.С., Лебедева П.А. Лабораторное исследование слезной жидкости на основе использования стандартизованной технологии ее забора и пробоподготовки: результаты валидации способа взятия биологической жидкости. *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* 2021;10(4):483–492. DOI: 10.34883/PI.2021.10.4.009.

Sitnik H.V., Kanishnikov V.S., Lebedeva P.A. Laboratory Study of Tear Fluid Based on the Use of a Standardized Technology for Its Collection and Sample Preparation: Results of Validation of the Method for Taking Biological Fluid. *Laboratory diagnostics. Eastern Europe.* 2021;10(4):483–492 (in Russ.). DOI: 10.34883/PI.2021.10.4.009.

49. Niu L., Liu X., Ma Z. et al. Fungal keratitis: Pathogenesis, diagnosis and prevention. *Microb Pathog.* 2020;138:103802. DOI: 10.1016/j.micpath.2019.103802.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тахауова Лилия Равильевна — очный аспирант кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2; младший научный сотрудник ФГБУН СибН Центр ФМБА России; 634013, Россия, г. Северск, пер. Чекист, д. 7, корп. 2; ORCID iD 0000-0002-6261-9795.

Гусева Алина Андреевна — ординатор кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2; ORCID iD 0009-0009-9832-1710.

Крылова Анна Андреевна — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2; ORCID iD 0000-0001-8009-6302.

Кривошеина Ольга Ивановна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России; 634050, Россия, г. Томск, Московский тракт, д. 2; ORCID iD 0000-0001-7509-5858.

Контактная информация: Тахауова Лилия Равильевна, e-mail: tahauovaa@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 05.02.2024.

Поступила после рецензирования 29.02.2024.

Принята в печать 27.03.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Liliya R. Takhaouva — postgraduate student of the Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation; junior researcher, Seversk Biophysical Scientific Center of the Federal Medical Biological Agency of Russia; 7, build. 2, Chekist lane, Seversk, 634013, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6261-9795.

Alina A. Guseva — resident of the Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation; ORCID iD 0009-0009-9832-1710.

Anna A. Krylova — C. Sc. (Med.), associate professor of the Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8009-6302.

Olga I. Krivosheina — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology, Siberian State Medical University; 2, Moskovskiy tract, Tomsk, 634050, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7509-5858.

Contact information: Liliya R. Takhaouva, e-mail: tahauovaa@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 05.02.2024.

Revised 29.02.2024.

Accepted 27.03.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-8

Периферические язвы роговицы в ассоциации с ревматической патологией

Е.А. Дроздова

ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России, Челябинск, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Введение: периферическая язва роговицы (ПЯР) — полиэтиологичное заболевание, звеньями патогенеза которого являются анатомические особенности периферической роговицы, активация аутоиммунного процесса и разрушение ткани роговицы аутоантителами и матриксными металлопротеиназами.

Цель исследования: описать клинические симптомы ПЯР, определить связь с ревматическими заболеваниями (РЗ), особенности течения и эффективность терапии.

Материал и методы: под наблюдением находились 32 пациента с ПЯР, ассоциированными с РЗ: 9 (28,1%) мужчин и 23 (71,9%) женщины, средний возраст 59,3±9,4 года. Диагноз устанавливали на основании результатов офтальмологического обследования, определения показателей слезопродукции, мультидисциплинарного обследования. В зависимости от степени тяжести поражения роговицы офтальмологическое лечение проводилось амбулаторно или стационарно.

Результаты исследования: наиболее частая ассоциация ПЯР при РЗ установлена с ревматоидным артритом (56,2%). Определены характерные клинические особенности ПЯР: слабая инфильтрация и перифокальный отек роговицы с образованием овального или серповидного дефекта эпителия и стромы на расстоянии 2–4 мм от лимба, быстрым лизисом роговицы и ее перфорацией (18,7% наблюдений), сочетание с перилимбальным васкулитом и склеритом (31,2%). Двустороннее поражение роговицы отмечено у 56,2% пациентов. Слезопродукция по пробе Ширмера составила 6±2 мм, стабильность слезной пленки — 2±1 мм. Консервативное лечение было эффективным в 59,4% наблюдений, в том числе амбулаторное — в 40,6% случаев, стационарное — в 18,7%. Хирургическое лечение выполнено по экстренным показаниям в виде тектонической (21,9%) и послойной передней (15,6%) кератопластики.

Заключение: ПЯР является тяжелым клиническим проявлением поражения органа зрения при РЗ. Лечение ПЯР включает применение локальных и системных глюкокортикостероидов в остром периоде, базисной иммуносупрессивной терапии и, при необходимости, проведение различных видов кератопластики. Для профилактики рецидивов показано применение системной терапии по назначению ревматолога, а также постоянное использование слезозаместителей и репарантов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кератит, язва роговицы, лимб, аутоиммунные заболевания, ревматоидный артрит, кератопластика.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дроздова Е.А. Периферические язвы роговицы в ассоциации с ревматической патологией. Клиническая офтальмология. 2024;24(2):88–93. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-8.

Peripheral corneal ulcers in association with rheumatic diseases

E.A. Drozdova

South-Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

ABSTRACT

Background: peripheral ulcerative keratitis (PUK) is a polyetiological disease. The pathogenesis of PUK is attributed to a combination of factors, including the anatomy of the peripheral cornea, the activation of autoimmune reactions, and the corneal destruction caused by autoantibodies and matrix metalloproteinases.

Aim: to describe the clinical symptoms of PUK, its association with rheumatic diseases (RD), its course, and the efficacy of treatment options.

Patients and Methods: a total of 32 patients (9 men and 23 women, mean age 59.3±9.4 years) with PUK associated with RD were under surveillance. The diagnosis was established based on the results of eye examinations, tear production test, and multidisciplinary examination. Treatment was performed in an outpatient or inpatient setting based on the severity of corneal lesions.

Results: the most common association between PUK and RD was established with rheumatoid arthritis (56.2%). Clinical hallmarks of PUK included mild infiltration and perifocal corneal edema, accompanied by the appearance of an oval or sickle-shaped epithelial and stromal defect 2–4 mm from the limbus. Additionally, rapid corneal lysis and perforation (18.7%) and association with perilimbal vasculitis and scleritis (31.2%) were observed. Bilateral corneal lesions were observed in 56.2%. Tear production, as measured by Schirmer's test, was 6±2 mm, while tear film stability was 2±1 mm. Conservative management was found to be effective in 59.4% (outpatient treatment in 40.6% and inpatient treatment in 18.7%). Surgical interventions were performed for emergent indications, including tectonic keratoplasty (21.9%) and deep anterior lamellar keratoplasty (15.6%).

Conclusion: PUK represents a severe clinical manifestation of visual disorders in RD. Treatment for PUK involves local and systemic steroids in the acute period, basic immunosuppressive therapy, and, when necessary, keratoplasty. Systemic rheumatological therapy, regular use of tear substitutes and reparative preparations are prescribed to prevent recurrences.

KEYWORDS: keratitis, corneal ulcer, limbus, autoimmune diseases, rheumatoid arthritis, keratoplasty.

FOR CITATION: Drozdova E.A. Peripheral corneal ulcers in association with rheumatic diseases. Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2024;24(2):88–93 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-8.

ВВЕДЕНИЕ

Периферическая язва роговицы (ПЯР) относится к острым воспалительным заболеваниям, при которых образуются язвенные дефекты в эпителии и подлежащей строме перилимбальной зоны роговицы [1]. В зарубежных публикациях наиболее часто встречается термин «периферический язвенный кератит», распространенность этого заболевания в популяции составляет 0,2–3 на 1 млн населения [2, 3]. Причиной периферического поражения роговицы могут быть различные неинфекционные факторы, реже — инфекционные. Более половины случаев ПЯР относятся к неинфекционным и ассоциированы с системными аутоиммунными заболеваниями соединительной ткани: ревматоидным артритом (РА), системной красной волчанкой, узелковым полиартериитом, системными васкулитами [1, 4, 5]. Особым видом ПЯР является язва Мурена, которая развивается в результате аутоиммунного изолированного воспаления в ткани роговицы [6]. В ряде случаев возможно образование язвенных дефектов на фоне краевого кератита, ассоциированного с блефаритами, розацеа (33%) и другими дерматологическими, неврологическими заболеваниями, а также в исходе глазной хирургии [7]. Среди инфекционных заболеваний, которые могут привести к возникновению ПЯР, упоминают герпес, туберкулез, сифилис, болезнь Лайма, грибковые и паразитарные инфекции [8]. По данным N. Sharma et al. [2], инфекционные ПЯР составляют 19,7% среди всех случаев заболевания, в большинстве (73,3%) случаев они вызваны бактериальными патогенами [2].

Развитие воспаления в периферической зоне роговицы определяется особенностями ее гистологического строения и иммунного ответа. Особенности периферии роговицы являются большая в сравнении с центральными отделами толщина, более плотные контакты эпителиальных клеток с базальной мембраной и стромой и плотная упаковка стромального коллагена, наличие резервуара стволовых клеток эпителия роговицы, высокая митогенная активность эндотелиальных клеток и сниженная плотность чувствительных нервных окончаний. С точки зрения развития иммунного воспаления наибольший интерес представляет особенность кровоснабжения роговицы. Известно, что роговица относится к тканям, обладающим иммунной и антигенной привилегией, механизм которой сложен и многообразен. Одним из ключевых моментов иммунной привилегии является отсутствие в роговице кровеносных и лимфатических сосудов и, соответственно, прямой связи с органами иммунной системы. В отличие от бессосудистой центральной части роговицы, лимб и периферия получают питание из капиллярных аркад, которые внедряются на 0,5 мм в ткань роговицы. Это способствует отложению иммунных комплексов и других крупных молекул: IgM, компонентов комплемента C1 и комплексов антиген — антитело на периферии роговицы. При ПЯР в ассоциации с ревматическими заболеваниями (РЗ) аутоантигены (ревматоидный фактор, антинуклеарные и антицитоплазматические антитела) приводят к активации резидентных лимбальных макрофагов, клеток Лангерганса и антигенспецифичных Т-лимфоцитов (CD4⁺), продуцирующих медиаторы воспаления. Образующиеся аутоантитела к коллагену, ламинину и другим белкам роговицы, а также молекулы металлопротеиназ MMP-1 и MMP-8, продуцируемые нейтрофилами и фибробластами, разрушают роговичную ткань [1, 4, 6, 7, 9, 10]. Индуцировать аутоиммунное воспаление в роговице может травма или хирургия глаза.

Клинические проявления неинфекционного кератита и язвы роговицы, включая ПЯР, имеют ряд общих признаков с инфекционными кератитами и дегенерациями роговицы. Ввиду частой встречаемости инфекционных заболеваний глаза в повседневной практике офтальмолога нередки случаи ошибок в диагностике и лечении пациентов. С учетом острого течения, быстрого лизиса стромы и образования перфорации роговицы аутоиммунные ПЯР могут привести к потере зрения, что определяет актуальность дальнейшего изучения этого заболевания.

Цель исследования: описать клинические симптомы ПЯР, определить связь с РЗ, особенности течения и оценить эффективность терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением на клинических базах кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России находилось 32 пациента с ПЯР на фоне системных заболеваний соединительной ткани, в том числе 9 (28,1%) мужчин и 23 (71,9%) женщины, средний возраст 59,3±9,4 года. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России. Набор участников осуществлен по мере обрабатываемости методом сплошной выборки, оформлено информированное согласие на участие в исследовании.

Офтальмологический диагноз устанавливали на основании жалоб и анамнеза заболевания, сопутствующие системные заболевания диагностировали по данным медицинской документации. Офтальмологическое обследование включало определение максимально скорректированной остроты зрения (МКОЗ), биомикроскопии переднего и заднего отрезка глаза, определение чувствительности роговицы. Диагностика степени ксероза глазной поверхности проводилась на основании пробы Ширмера с применением тест-полосок и расчета времени разрыва слезной пленки (ВРСП) по тесту Норна с применением красителя флуоресцеина натрия. Параллельно на основании количества точек и зон окрашивания роговицы оценивали степень повреждения ее эпителия и истинный размер дефекта.

Для исключения инфекционной природы кератита проводили бактериологическое исследование мазков с поверхности язвы и конъюнктивы, микроскопию ресниц для выявления клещей демодекса, при подозрении на герпес — ПЦР соскоба роговицы. Ассоциацию с системными заболеваниями устанавливали на основании данных медицинской документации и углубленного лабораторного и клинического обследования, совместно с терапевтом и ревматологом.

В зависимости от степени тяжести поражения роговицы офтальмологическое лечение проводилось амбулаторно или стационарно. Системную базисную терапию РЗ назначал ревматолог, системную терапию глюкокортикостероидами (ГКС) при тяжелом течении ПЯР с угрозой перфорации роговицы — офтальмолог.

Результаты исследования статистически обработаны с использованием пакета программ IBM SPSS Statistics 22.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При обращении к офтальмологу пациенты предъявляли жалобы на светобоязнь и боли в глазу — 23 (71,9%) наблюдения, покраснение глаза — 18 (56,2%), снижение

зрения вдаль и вблизи — 29 (90,6%), слизисто-гнойное отделяемое из глаза — 8 (25%). На основании анамнеза и данных медицинской документации выявлено, что 7 (21,9%) пациентов амбулаторно получали лечение с диагнозом «синдром «сухого глаза» (ССГ), в том числе ассоциированный с РА — 5 (15,6%), с синдромом Шегрена — 2 (6,2%).

Ревматологическое заболевание установлено у 24 (75%) пациентов: РА — у 18 (56,2%), болезнь Шегрена — у 2 (6,2%), гранулематоз с полиангиитом — у 3 (9,4%), эозинофильный васкулит (синдром Чарга — Стросса) — у 1 (3,1%). По назначению ревматолога пациенты получали преднизолон 5–7,5 мг/сут (4 (12,5%)), метотрексат 10–15 мг/нед. (9 (28,1%)) либо их сочетание (7 (21,9%)), адалимумаб (2 (6,2%)), ритуксимаб (2 (6,2%)), что, однако, не предотвратило поражение роговицы. Ранее не обращались к ревматологу 8 (25%) пациентов, однако на основании лабораторных данных и углубленного обследования совместно с ревматологом им выставлены диагнозы: гранулематоз с полиангиитом (1 (3,1%)), РА (2 (6,2%)), псориатический артрит (2 (6,2%)), реактивный артрит (3 (9,4%)).

При оценке офтальмологического статуса установлено: МКОЗ при обращении: светоощущение — у 3 (9,4%) пациентов; 0,01–0,1 — у 12 (37,5%); 0,1–0,5 — у 10 (31,2%) и 0,5–1,0 — у 7 (21,9%). При биомикроскопии перикорнеальная инъекция глаза отмечена у 13 (40,6%) пациентов, расширение и извитость эписклеральных сосудов в зоне, примыкающей к дефекту роговицы, без классической перикорнеальной инъекции по окружности лимба — у 9 (28,1%). Более выраженная гиперемия и извитость глубоких сосудов эписклеры с ее инфильтрацией имели место у 10 (31,2%) пациентов, в том числе с признаками некроза склеры — у 2. В периферических участках роговицы в 2–3 мм от лимба располагались полупрозрачные светло-серые овальные или серповидные инфильтраты с дефектом эпителия и стромы роговицы (рис. 1).

Периферическая язва чаще выглядела как ступенчатый или ровный овальный дефект стромы размерами от 3 до 6 мм, реже в виде полумесяца более 6 мм длиной — в 4 (12,5%) случаях. Глубина дефекта на 1/3 стромы отмечена в 37,5% случаев, до глубоких слоев стромы — в 7 (21,8%). Овальный дефект, практически без видимой перифокальной инфильтрации роговицы и инъекции глаза, наблюдался у 4 (12,5%) пациентов. В 9 (28,1%) случаях, помимо инфильтрации и изъязвления, в периферических участках определялись рубцовые помутнения и истончение ткани роговицы, свидетельствующие о перенесенных ранее подобных процессах. Преимущественная локализация ПЯР наблюдалась в зоне открытой глазной щели с височной стороны, реже — с носовой. У 6 (18,7%) пациентов при первичном обращении выявлена перфорация роговицы. Признаки бактериального инфицирования язвы в виде ярко выраженной перикорнеальной инъекции, слизисто-гнойного отделяемого из конъюнктивальной полости и интенсивно серой или желтой инфильтрации вокруг язвенного дефекта определялись у 5 (15,6%) пациентов. Воспалительная клеточная реакция в передней камере 1+, мелкие преципитаты на эндотелии роговицы и задние синехии выявлены у 3 (9,4%) пациентов. Изменения на парном глазу отмечены у 18 (56,2%) пациентов в виде периферических васкуляризованных помутнений и локального истончения роговицы



Рис. 1. Периферическая язва роговицы у пациента с РА: дефект стромы до глубоких слоев, слабая перифокальная инфильтрация роговицы, лимбальный васкулит

Fig. 1. A peripheral ulcerative keratitis in a patient with rheumatoid arthritis: a stromal defect extending to the deep layers, accompanied by a mild perifocal corneal infiltration and limbal vasculitis



Рис. 2. Периферическая язва роговицы у пациента с эозинофильным системным васкулитом (окрашивание флуоресцеином, синий светофильтр): накопление красителя в серповидном дефекте стромы роговицы и дополнительное накопление красителя в прилежащей зоне роговицы, узловой склерит

Fig. 2. A peripheral ulcerative keratitis in a patient with eosinophilic systemic vasculitis (fluorescein staining, blue light filter): dye accumulation in the sickle-shaped corneal stromal defect and additional dye accumulation in the adjacent corneal zone, nodular scleritis

по периферии. Двусторонние язвы роговицы выявлены в 3 (9,4%) случаях при эозинофильном васкулите и полиангиите с гранулематозом.

Исследование слезопродукции выявило снижение пробы Ширмера до 6 ± 2 мм. Более значимыми были изменения стабильности слезной пленки: ВРСП по Норну на глазу с ПЯР определялось в пределах 2 ± 1 с, на парном глазу — 4 ± 3 с. Накопление флуоресцеина соответствовало зоне дефекта роговицы, а множественные точки прокрашивания роговицы были выявлены на обоих глазах в зоне от центра к нижнему сектору роговицы (рис. 2).

Лечение зависело от тяжести и скорости прогрессирования ПЯР. Амбулаторно лечение проведено 13 (40,6%) пациентам с поверхностными, медленно прогрессирующими ПЯР. Алгоритм лечения включал инстилляцию пиклоксидина 0,05% 2 р/сут с целью профилактики инфицирования, дексаметазона 0,1% от 2 до 4 капель в день коротким курсом до 2 нед., с дальнейшим переходом

на циклоспорин А 0,05% 2 р/сут. Для ускорения заживления язвенного дефекта назначали гель декспантенола 5% (Корнерегель®) 3 р/сут — днем и перед сном. Дополнительно через 2 ч назначали менее вязкие бесконсервантные слезозаместители на основе гиалуроната натрия 0,1–0,24%, в том числе комбинированные с гепарином 1300 ЕД 3–4 р/сут. Покрытие роговицы мягкой контактной линзой выполнено у 7 пациентов, однако в 2 случаях на 4–5-е сутки отмечено появление густого слизистого отделяемого и усиление инфильтрации вокруг дефекта, что было расценено как инфицирование, это послужило показанием для отмены линзы и назначения инстилляций 0,3% левофлоксацина. Скорость рассасывания отека, инфильтрации в роговице и заживление язвенного дефекта варьировали от 2 до 4 нед.

Лечение в условиях офтальмологического стационара (ГБУЗ ОКБ № 3 г. Челябинска) получали 19 (59,4%) пациентов. Показанием для госпитализации была неэффективность амбулаторной терапии по месту жительства или первичное обращение пациента с глубоким дефектом роговицы или ее перфорацией. Локально назначали антибактериальные препараты, инстилляцией 0,1% дексаметазона 4 р/сут с постепенным снижением, инъекции под конъюнктиву дексаметазона 2 мг, а случае инфицирования — цефтриаксона 100 мг. Нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) бромфенак 0,09% назначали 2 р/сут при выраженном болевом синдроме у пациентов с сочетанием ПЯР и склерита. Системные ГКС в дополнение к базисной терапии назначались в зависимости от тяжести поражения глаза и соматического статуса пациента: перорально преднизолон с дозы 1 мг/кг в сутки либо внутривенная пульс-терапия (метипред по 1000 мг в течение 3 сут), с переходом на прием преднизолона внутрь в дозе 0,5 мг/кг и постепенным снижением до поддерживающей дозы 7,5 мг/сут в течение 3 мес. Назначение слезозаместительной и репаративной терапии соответствовало амбулаторному этапу. Восполнение дефекта роговицы на фоне консервативного лечения достигнуто у 6 (18,7%) пациентов к 7–12-м суткам.

Показаниями к хирургическому вмешательству были глубокий язвенный дефект стромы роговицы, образование десцеметоцеле или перфорация язвы. С учетом экстренности ситуации выбор вида кератопластики зависел от наличия донорского материала. Тектоническая кератопластика аутоконъюнктивной и амниотической оболочкой выполнена 4 (12,5%) и 3 (9,4%) пациентам соответственно, передняя послойная кератопластика консервированной донорской роговицей с последующей тарзорафией — 5 (15,6%). Дальнейшее лечение соответствовало амбулаторному этапу.

В результате консервативного лечения достигнуто формирование рубцовых помутнений роговицы с обильной васкуляризацией. При осмотре пациентов через 3–6 мес. после хирургической пластики дефекта роговицы также обнаружено обильно васкуляризованное рубцовое помутнение роговицы, в том числе рубец, сращенный с радужкой (4 (12,5%)). Неблагоприятный исход с перфорацией роговицы и склеры и развитием эндофтальмита с последующей энуклеацией глазного яблока отмечен у 1 (3,1%) пациентки с ПЯР в сочетании с некротизирующим склеритом на фоне впервые диагностированного полиангиита с гранулематозом. МКОЗ в результате лечения зависела от степени

прозрачности оптических сред глаза и степени вторичного астигматизма и составила: светоощущение — у 2 (6,3%) пациентов, 0,01–0,1 — у 11 (34,4%), 0,1–0,5 — у 10 (31,2%), 0,5–1,0 — у 8 (25%).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее исследование включены только пациенты с ПЯР на фоне системных аутоиммунных заболеваний соединительной ткани, при этом наиболее частая ассоциация ПЯР была установлена с РА (56,2%), что согласуется с опубликованными ранее данными [1, 11]. Из особенностей течения ПЯР на фоне РЗ следует отметить быстрый кератолит роговицы, вплоть до перфорации (18,7%), двустороннее поражение глаз и сочетание со склеритом (31,2%), реже — с передним увеитом. Наблюдаемые изменения перилимбальных сосудов ряд авторов описывают как некротизирующий васкулит передних цилиарных артерий (перилимбальный артериит) [1, 7].

Периферические язвы роговицы при РЗ необходимо дифференцировать с другими неинфекционными поражениями периферии роговицы, в частности с розацеа-кератитом, краевым кератитом с изъязвлением, а также с кератитами и язвами роговицы при вирусной и бактериальной инфекции, что может быть затруднительно при вторичном инфицировании ПЯР на фоне аутоиммунного процесса. Диагноз «язва Мурена» устанавливается при исключении всех других этиологических факторов. Помимо заболеваний воспалительной природы, ПЯР следует дифференцировать с дегенерациями роговицы: краевой дегенерацией Терриена, пеллюцидной краевой дегенерацией, лимбальным пояском Фогта, дегенерацией Зальцмана и другими, для которых характерно бессимптомное течение с периферическим истончением стромы роговицы при интактном эпителии, а основными жалобами являются снижение зрения и искажение предметов [1].

Выбор противовоспалительной терапии при ПЯР вызывает определенные трудности. С учетом необходимости быстрого подавления аутоиммунного ответа в остром периоде ПЯР назначение ГКС локально и системно является патогенетически обоснованным. Однако локальное использование ГКС вызывает активную дискуссию среди офтальмологов, так как известно, что дексаметазон, ингибируя пролиферацию фибробластов, замедляет восполнение и эпителизацию дефекта роговицы и даже может ускорить ее перфорацию [9]. Однако, как отмечено в наших наблюдениях, в ситуации аутоиммунного васкулита и склерита в сочетании с ПЯР кратковременное локальное применение ГКС блокирует активацию иммунных клеток и, соответственно, продуцируемых провоспалительных цитокинов, антител, металлопротеаз, что останавливает кератолитизис. Попытки лечения исключительно репаративными и слезозаместительными препаратами, как правило, остаются безуспешными, что нашло подтверждение в нашем исследовании: большинство пациентов до госпитализации в стационар получали трофическую терапию. Исследования эффективности и безопасности раннего назначения ГКС при лечении бактериальных язв роговицы показали, что в результате блокирования воспаления снижается активность коллагенолизиса и быстрее сокращается размер язвенного дефекта, уменьшается ангиогенез, формируется структурный рубец [12]. Однако при назначении ГКС важно исключить герпетическую и грибковую этиологию

кератита. ГКС обладают наиболее быстрым иммуносупрессивным эффектом, но при продолжении лечения рекомендуется длительное локальное применение иммуносупрессантов, к которым относится циклоспорин А 0,05–0,1%, его терапевтический эффект развивается через 1–2 мес. Назначение НПВП при ПЯР не является методом выбора. Известно, что НПВП обладают цитотоксическим воздействием на клетки эпителия и могут вызывать безболезненный лизис роговицы, особенно у пациентов с сухим кератоконъюнктивитом и РА, поэтому применять их также следует с большой осторожностью и непродолжительно, преимущественно у пациентов с сопутствующим склеритом [13]. В зарубежных рекомендациях также указывается на эффективность применения ингибиторов коллагеназы или ингибиторов коллагеназосинтетазы (раствор ацетилцистеина 20%), однако они не представлены в Российской Федерации, а по данным зарубежных коллег, не обладают значимым эффектом в отношении торможения распада коллагеновых волокон [9, 11]. По нашим наблюдениям, при тяжелом течении ПЯР с угрозой перфорации наиболее значимой была терапия высокими дозами системных ГКС, в результате чего на 2–3-и сутки останавливалось прогрессирование лизиса роговицы и начиналось медленное восстановление дефекта. Для предотвращения рецидивов ПЯР, а также сопутствующего склерита и увеита важно ведение пациента совместно с ревматологом, подбор базисной терапии, а в ряде случаев и назначение генно-инженерных биологических препаратов [4, 14].

Практически у всех пациентов с ПЯР выявлено умеренное снижение количества слезы при проведении пробы Ширмера и нарушение стабильности слезной пленки, соответствующие тяжелой степени роговично-конъюнктивального ксероза. Нарушение секреции основной и добавочных слезных желез при РЗ убедительно доказано в ранее проведенных исследованиях и является одним из проявлений синдрома Шегрена. В связи с этим назначение постоянной слезозаместительной терапии — обязательный компонент терапии [4, 8]. Кроме того, значимое влияние на скорость заживления роговицы оказывает репаративная терапия. При отсутствии признаков инфицирования ПЯР назначение репаративных гелей и мазей можно начинать с первого дня лечения. В нашем исследовании применялся 5% гель декспантенола (Корнерегель®), преимуществами которого являются высокая концентрация декспантенола, гелевая основа (карбомер) и нетоксичный консервант (цетримид). Ранее в эксперименте и клинической практике показана способность декспантенола стимулировать регенерацию поврежденной роговицы, активировать пролиферацию клеток эпителия глазной поверхности и репарацию стромы роговицы [15, 16]. В исследованиях В.И. Weimann et al. [17] доказан дозозависимый эффект D-пантотената кальция и установлено, что максимальная стимуляция пролиферации и ускорение миграции кератоцитов в область раны роговицы отмечаются при применении препарата в концентрации от 5 до 10%. Декспантенол также обладает небольшим противовоспалительным эффектом и влияет на архитектуру формирующейся ткани, делая ее более организованной [16]. Применение в качестве основы карбомера обеспечивает слезозаместительную функцию. Взаимодействуя со слоем муцина и молекулами воды за счет ионизированных участков молекулы, карбомер восполняет водно-муциновый слой прекорнеальной слезной пленки [18].

Большую проблему представляет быстрое формирование глубоких дефектов и перфорации роговицы при аутоиммунных ПЯР. По наблюдениям большинства авторов, сквозная кератопластика часто не обеспечивает длительного эффекта, так как продолжение иммуноопосредованного воспаления может приводить к отторжению трансплантата, образованию язвенного дефекта на трансплантате или по его краю, в связи с чем шире применяются различные методики тектонической кератопластики [1, 19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Периферические язвы роговицы относятся к тяжелым клиническим проявлениям поражения органа зрения при РЗ. Наиболее частой причиной развития ПЯР является РА. При постановке диагноза большое значение имеют учет соматической патологии, двустороннее обследование глаз, проведение лабораторной диагностики и консультации ревматолога. Клиническое течение ПЯР характеризуется быстрым прогрессированием с лизисом стромы и угрозой перфорации роговицы, может сопровождаться явлениями перилимбального васкулита, склерита и переднего увеита. Установлено умеренно выраженное снижение слезопродукции и более значимое снижение стабильности слезной пленки, что является показанием для постоянного применения слезозаместителей и репаративных препаратов. Противовоспалительное лечение ПЯР должно сочетать системную и локальную иммуносупрессивную терапию с применением ГКС в экстренных ситуациях. При быстром лизисе роговицы и ее перфорации срочное выполнение кератопластики (в виде передней послойной либо тектонической) доступными материалами позволяет сохранить глазное яблоко и зрительные функции.

Литература / References

- Hassanpour K., ElSheikh R.H., Arabi A. et al. Peripheral Ulcerative Keratitis: A Review. *J Ophthalmic Vis Res.* 2022;17(2):252–275. DOI: 10.18502/jovr.v17i2.10797.
- Sharma N., Sinha G., Shekhar H. et al. Demographic profile, clinical features and outcome of peripheral ulcerative keratitis: a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(11):1503–1508. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306008.
- Timlin H.M., Hall H.N., Foot B., Koay P. Corneal perforation from peripheral ulcerative keratopathy in patients with rheumatoid arthritis: epidemiological findings of the British Ophthalmological Surveillance Unit. *Br J Ophthalmol.* 2018;102(9):1298–1302. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2017-310671.
- Cao Y., Zhang W., Wu J. et al. Peripheral Ulcerative Keratitis Associated with Autoimmune Disease: Pathogenesis and Treatment. *J Ophthalmol.* 2017;2017:7298026. DOI: 10.1155/2017/7298026.
- Kate A., Basu S. Systemic Immunosuppression in Cornea and Ocular Surface Disorders: A Ready Reckoner for Ophthalmologists. *Semin Ophthalmol.* 2022;37(3):330–344. DOI: 10.1080/08820538.2021.1966059.
- Каспарова Е.А., Краснолуцкая Е.И., Круглова Е.М. Язва Мурена. *Вестник офтальмологии.* 2020;136(5):241–247.
- Kasparova E.A., Krasnolutskaia E.I., Kruglova E.M. Mooren's ulcer. *Russian Annals of Ophthalmology.* 2020;136(5):241–247 (in Russ.). DOI: 10.17116/oftalma2020136052241.
- Gomes B.F., Santhiago M.R. Biology of peripheral ulcerative keratitis. *Exp Eye Res.* 2021;204:108458. DOI: 10.1016/j.exer.2021.108458.
- Gupta Y., Kishore A., Kumari P. et al. Peripheral ulcerative keratitis. *Surv Ophthalmol.* 2021;66:977–998. DOI: 10.1016/j.survophthal.2021.02.013.
- Yagci A. Update on peripheral ulcerative keratitis. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:747–754. DOI: 10.2147/OPTH.S24947.
- Cao Y., Zhang W., Wu J. et al. Peripheral ulcerative keratitis associated with autoimmune disease: pathogenesis and treatment. *J Ophthalmol.* 2017;2017:7298026. DOI: 10.1155/2017/7298026.
- Watanabe R., Ishii T., Yoshida M. et al. Ulcerative keratitis in patients with rheumatoid arthritis in the modern biologic era: a series of eight cases and literature review. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:225–230. DOI: 10.1111/1756-185X.12688.
- Нероев В.В., Яни Е.В., Хорошилова-Маслова И.П., Голикова В.А. Влияние кортикостероидной терапии на процесс рубцевания бактериальной язвы роговицы. *Российский офтальмологический журнал.* 2020;13(3):61–68. DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-61-68.

- Neroev V.V., Yani E.V., Khoroshilova-Maslova I.P., Golikova V.A. The impact of corticosteroid therapy on the bacterial corneal ulcer healing process. *Russian Ophthalmological Journal*. 2020;13(3):61–68 (in Russ.). DOI: 10.21516/2072-0076-2020-13-3-61-68.
13. Ayaki M., Iwasawa A., Niwano Y. Comparative assessment of the cytotoxicity of six anti-inflammatory eyedrops in four cultured ocular surface cell lines, as determined by cell viability scores. *Clin Ophthalmol*. 2012;6:1879–1884. DOI: 10.2147/OPTH.S36968.
14. Ogra S., Sims J.L., McGhee C.N.J., Niederer R.L. Ocular complications and mortality in peripheral ulcerative keratitis and necrotising scleritis: The role of systemic immunosuppression. *Clin Exp Ophthalmol*. 2020;48:434–441. DOI: 10.1111/ceo.13709.
15. Kobayashi D., Kusama M., Onda M., Nakahata N. The effect of pantothenic acid deficiency on keratinocyte proliferation and the synthesis of keratinocyte growth factor and collagen in fibroblasts. *J Pharmacol Sci*. 2011;115(2):230–234. DOI: 10.1254/jphs.10224sc26-28.
16. Jain S., Singh S., Nagar A. Brief communication: Dexpanthenol and its ophthalmic uses. *J Clin Exp Ophthalmol*. 2017;8(5):678. DOI: 10.4172/2155-9570.1000678.
17. Weimann B.L., Hermann D. Studies on wound healing: effects of calcium D-pantothenate on the migration, proliferation and protein synthesis of human dermal fibroblasts in culture. *Int J Vitam Nutr Res*. 1999;69(2):113–119. DOI: 10.1024/0300-9831.69.2.113.
18. Кнорринг Г.Ю. Применение декспантенола при повреждении роговицы. *Вестник офтальмологии*. 2023;139(6):122–128. DOI: 10.17116/ofalma2023139061119.
- Knorring G.Yu. Use of dexpanthenol in corneal damage. *Russian Annals of Ophthalmology*. 2023;139(6):122–128 (in Russ.). DOI: 10.17116/ofalma2023139061119.
19. Maneo A., Naor J., Lee H.M. et al. Three decades of corneal transplantation: indications and patient characteristics. *Cornea*. 2000;19:7–11. DOI: 10.1097/00003226-200001000-00002.
20. Tandon R., Galor A., Sangwan V., Manotosh R. Peripheral Ulcerative Keratitis. Springer; 2017.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ:

Дроздова Елена Александровна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой офтальмологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России; 454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, д. 64; ORCID iD 0000-0002-1799-211X.

Контактная информация: Дроздова Елена Александровна, e-mail: dhelena2006@yandex.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: автор не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов: отсутствует.

Статья поступила 12.03.2024.

Поступила после рецензирования 02.04.2024.

Принята в печать 24.04.2024.

ABOUT THE AUTHOR:

Elena A. Drozdova — Dr. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department of Ophthalmology; South Ural State Medical University; 64, Vоровskiy str., Chelyabinsk, 454092, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1799-211X.

Contact information: Elena A. Drozdova, e-mail: dhelena2006@yandex.ru.

Financial Disclosure: the author has no a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 12.03.2024.

Revised 02.04.2024.

Accepted 24.04.2024.

DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-9

Современный подход к хирургическому лечению травматических субретинальных макулярных кровоизлияний с разрывом хориоидеи (серия наблюдений)

А.В. Селезнев^{1,2}, У.Л. Амашова¹, А.Ю. Брежнев³, З.М. Нагорнова¹, А.С. Егорова¹,
А.В. Куроедов^{4,5}

¹ФГБОУ ВО ИВГМА Минздрава России, Иваново, Российская Федерация

²ОБУЗ «ИВОКБ», Иваново, Российская Федерация

³ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России, Курск, Российская Федерация

⁴РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

⁵ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка», Москва, Российская Федерация

РЕЗЮМЕ

Выбор тактики ведения закрытой травмы глаза, сопровождающейся обширным субретинальным кровоизлиянием в макулярной зоне (СМК), не теряет своей актуальности, а с появлением и совершенствованием хирургических методик этот вопрос стоит особо остро. Особенность состоит и в том, что пациенты данной группы, как правило, ведут активный образ жизни и крайне требовательны к состоянию зрительных функций, кроме того, существующая тактика наблюдения и пассивного ведения случаев СМК может быть для них неприемлемой. В статье представлено описание двух случаев закрытой травмы глаза, сопровождающихся СМК с выраженным снижением зрительных функций. По результатам оптической когерентной томографии, фоторегистрации глазного дна, а также оценке зрительных функций проанализирована активная тактика ведения этой категории пациентов (пневмодислокация с ферментоллизом). В результате интравитреального введения лекарственных средств и газозооной смеси было достигнуто существенное улучшение зрительных функций за счет смещения субретинального сгустка крови в экстрамакулярные отделы, уменьшения высоты и площади кровоизлияния, а также отсутствия токсического воздействия элементов крови на ретинальный пигментный эпителий и фоторецепторы. Описанная тактика лечения СМК позволила в короткий временной промежуток достичь восстановления зрительных функций и уменьшить возможные негативные последствия данного состояния.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: субретинальное кровоизлияние, закрытая травма глазного яблока, разрыв хориоидеи, интравитреальное введение, тканевой активатор плазминогена, контузионный отек сетчатки.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Селезнев А.В., Амашова У.Л., Брежнев А.Ю., Нагорнова З.М., Егорова А.С., Куроедов А.В. Современный подход к хирургическому лечению травматических субретинальных макулярных кровоизлияний с разрывом хориоидеи (серия наблюдений). Клиническая офтальмология. 2024;24(2):94–100. DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-9.

Contemporary approach to the surgical management of traumatic submacular hemorrhage with choroidal rupture (case series)

A.V. Seleznev^{1,2}, U.L. Amashova¹, A.Yu. Brezhnev³, Z.M. Nagornova¹, A.C. Egorova¹,
A.V. Kuroyedov^{4,5}

¹Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russian Federation

²Ivanovo Regional Clinical Hospital, Ivanovo, Russian Federation

³Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

⁵P.V. Mandryka Military Clinical Hospital, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The selection of management strategy for closed globe injury with massive submacular hemorrhage (SMH) remains a pertinent issue, particularly in the context of the advent and improvement of surgical techniques. These patients typically maintain an active lifestyle and are highly demanding with regard to vision. Moreover, existing observational approaches and passive management of SMH are unacceptable for them. This paper describes two patients with closed globe injuries accompanied by SMH and significant vision loss. The active management strategy employed for these patients (pneumodislocation plus enzymatic lysis) was analyzed based on the results of optical coherence tomography, eye fundus photography, and visual acuity measurement. The intravitreal injection of drugs and a gas-air mixture resulted in a significant improvement of visual acuity due to the displacement of the subretinal blood clot to the extramacular area, reduction in the height and area of hemorrhage, and elimination of the toxic effect of blood elements on the retinal pigment epithelium and photoreceptors. This management strategy for SMH helps improve vision in a short time interval and to reduce potential negative effects of this condition.

KEYWORDS: subretinal hemorrhage, closed globe injury, choroidal rupture, intravitreal injection, tissue plasminogen activator, commotio retinae.

FOR CITATION: Seleznev A.V., Amashova U.L., Brezhnev A.Yu., Nagornova Z.M., Egorova A.C., Kuroyedov A.V. Contemporary approach to the surgical management of traumatic submacular hemorrhage with choroidal rupture (case series). Russian Journal of Clinical Ophthalmology. 2024;24(2):94–100 (in Russ.). DOI: 10.32364/2311-7729-2024-24-2-9.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время все большее внимание уделяется активной тактике ведения субретинальных макулярных кровоизлияний (СМК), которые являются причиной стойкой утраты центрального зрения [1, 2]. СМК является следствием таких состояний, как «влажная» форма возрастной макулярной дегенерации, закрытая травма глазного яблока (контузия), полипозидная хориоидальная васкулопатия, окклюзия центральной вены сетчатки, миопия высокой степени и разрывы ретинальных микро- и макроаневризм [3, 4].

В патогенезе СМК ведущая роль принадлежит разрывам хориоидеи (полнослойный дефект сосудистой оболочки, мембраны Бруха и ретинального пигментного эпителия (ПЭС)), возникающим в результате тупой травмы глаза и сопровождающимся, как следствие, скоплением крови между фоторецепторами и ПЭС [5, 6]. Основными факторами, определяющими прогноз по зрению при травматическом СМК, являются: характер травмы, время, прошедшее с момента получения травмы до обращения за медицинской помощью, область пораженной сетчатки и исходное состояние макулы [7, 8]. Разрыв хориоидеи может быть как первичным, так и вторичным по отношению к прямой и непрямой травме глазного яблока. Разрывы хориоидеи при непрямой травме встречаются почти в 4 раза чаще. Вторичные разрывы при прямой травме, как правило, располагаются впереди от места удара, в месте удара и параллельно зубчатой линии, в то время как вторичные разрывы при непрямой травме — кзади, имеют серповидную форму и концентричны диску зрительного нерва (ДЗН) [9]. Кровоизлияние в сочетании с отеком сетчатки «скрывают» разрывы хориоидеи в острую фазу травмы. Во время фазы заживления возможно развитие хориоидальной неоваскуляризации (ХНВ), частота которой составляет 15–30% в течение первого года с момента травмы и возрастает с возрастом, при локализации разрыва в области фовеа, с увеличением длины разрыва и уменьшением расстояния от разрыва до центральной ямки макулы. Было доказано, что ингибиторы факторов роста эндотелия сосудов (анти-VEGF) влияют на патогенез ХНВ, препятствуя ее развитию. Стоит отметить, что посттравматическая ХНВ даже спустя десятилетия может приводить к геморрагической либо серозной отслойке макулярной области [10, 11].

Частота глазного травматизма в России, по данным последних лет, достигает 114,5 человека на 100 тыс. населения. Следует отметить, что в настоящее время в структуре травм глазного яблока увеличилась доля контузий (36,5–53%) [12]. Приблизительно у 5–10% пациентов с контузией глазного яблока диагностируют хориоидальный разрыв. Чаще наблюдают одиночный разрыв хориоидеи, однако в 25% случаев имеют место множественные разрывы. Около 80% разрывов локализованы темпорально по отношению к ДЗН, а до 66% связаны с макулой [13–15]. Степень снижения остроты зрения зависит от того, затрагивает ли разрыв хориоидеи центральную ямку и имеется ли исход в виде ХНВ. Мужчины более склонны к закрытой травме глазного яблока, нежели женщины. Соотношение составляет 5:1. Средний возраст пациентов с закрытой травмой глазного яблока в анамнезе составляет 20–40 лет [16, 17].

При закрытой травме глазного яблока с разрывом хориоидеи и субмакулярным кровоизлиянием возможна

как пассивная тактика (только наблюдение), так и активная, в виде консервативного и хирургического лечения, — интравитреальное введение лекарственных средств. Представляем серию наблюдений, в которых рассмотрена активная тактика ведения пациентов с данной патологией и продемонстрированы исходы хирургического вмешательства.

ОБСЛЕДОВАНИЕ И ХИРУРГИЧЕСКОЕ ПОСОБИЕ

На базе офтальмологического отделения для взрослых больных ОБУЗ «ИвОКБ» был проведен анализ активной тактики и хирургического лечения двух пациентов (2 глаза) с травматическим субретинальным кровоизлиянием. Пациентам до операции проводились следующие офтальмологические исследования: 1) визометрия: оценка некорригированной остроты зрения (НКОЗ) и максимальной корригированной остроты зрения (МКОЗ) вдаль и вблизи (по таблицам Головина — Сивцева); 2) оптическая когерентная томография (ОКТ) на аппарате Cirrus HD (Carl Zeiss, Германия); 3) визуализация глазного дна фундус-камерой CF-1 (Canon, Япония); 4) осмотр периферии сетчатки с линзой Гольдмана (Ocular, США).

Обе операции проводил один хирург. Выполнили сочетание пневмодислокации и ферментативной резорбции (ферментолиза) по стандартной методике интравитреального введения лекарственных средств: в нижненаружном квадранте в 4 мм от лимба выполняли прокол склеры и хориоидеи иглой 27G, поочередно через одну иглу, меняя шприцы, вводили тканевой активатор плазминогена (ТАП) (гемаза 500 ЕД 0,1 мл) и выполняли газовую тампонаду гексафторидом серы (SF₆ 0,3 мл). Для нормализации уровня внутриглазного давления (ВГД) был выполнен парацентез роговицы по меридиану 2 часа.

У обоих пациентов было получено добровольное информированное согласие на обработку персональных данных и хирургическое вмешательство.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 1

Пациент Б., 39 лет, обратился в кабинет неотложной помощи с жалобами на снижение зрения правого глаза. Из анамнеза известно, что за 2 дня до обращения получил удар кулаком в область правого глаза, зрение снизилось сразу. До получения травмы острота зрения обоих глаз составляла 1,0 без коррекции. По экстренным показаниям направлен на стационарное лечение в офтальмологическое отделение. До обращения лечение не получал.

Status oculorum (3-й день с момента получения травмы):

- Visus OD=p.l.certa.
- Visus OS=1,0.
- OD при наружном осмотре — гематома верхнего и нижнего век.

Биомикроскопия: обширное субконъюнктивальное кровоизлияние в нижних отделах. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, влага чистая. Радужка — рисунок сохранен, зрачок округлой формы. Хрусталик во фронтальной плоскости, прозрачный. Глазное дно осмотрено после двукратной инстилляцией Sol. Tropicamid 1%: ДЗН бледно-розовый с четкими границами, артерии нормального калибра, вены слегка расширены, в макулярной зоне обширное субретинальное кровоизлияние до 6 ДД, на средней и крайней периферии по всей окружности кон-

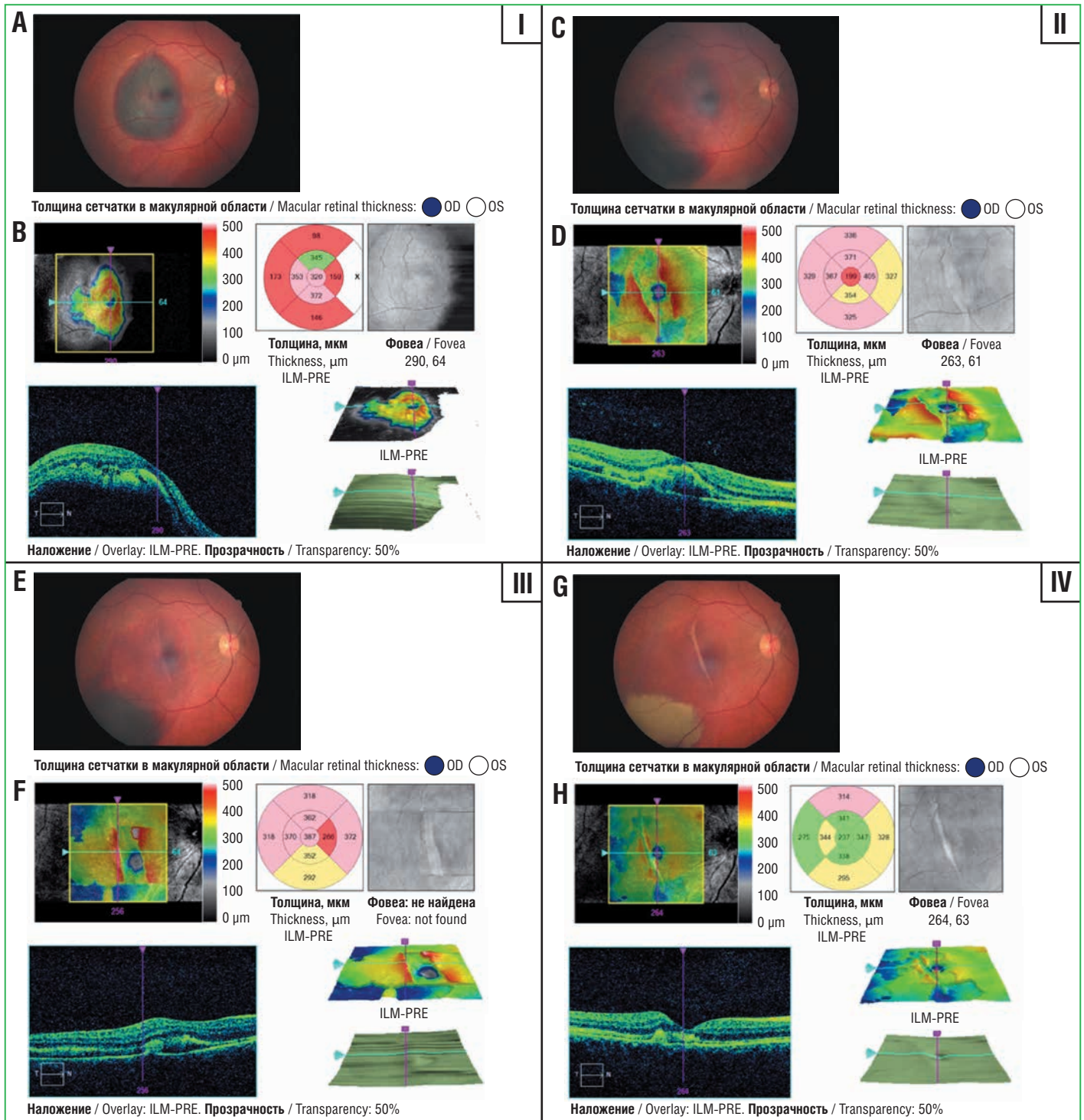


Рис. 1. Результаты обследования пациента Б. в различные сроки после травмы.

I — 3-й день с момента получения травмы (до начала лечения): *A* — фотография глазного дна: обширное субмакулярное кровоизлияние, *B* — результаты ОКТ сетчатки: высокая субретинальная геморрагия. *II* — 8-й день с момента получения травмы: *C* — фотография глазного дна: смещение и уменьшение субмакулярного кровоизлияния до 3 ДД, *D* — ОКТ сетчатки: частичная резорбция субретинальной крови, уменьшение высоты отслойки нейроэпителиа, локальный дефект мембраны Бруха, ПЭС и внутренней части хориоидеи. *III* — 10-й день с момента получения травмы: *E* — фотография глазного дна: смещение сгустка крови в нижние отделы глазного дна, разрыв хориоидеи височнее фовеа, *F* — ОКТ сетчатки: остаточная субретинальная геморрагия, разрыв хориоидеи. *IV* — 22-й день после получения травмы: *G* — фотография глазного дна: полная резорбция субретинального кровоизлияния в макуле, снизу снаружи от макулы субретинально фрагментированная кровь, разрыв хориоидеи в макулярной зоне, *H* — ОКТ сетчатки: парафовеолярно — посттравматический рубец хориоидеи

Fig. 1. Results of examination of patient B. at various times after injury.

I — 3 days after injury (before treatment): *A* — eye fundus photo: massive submacular hemorrhage, *B* — OCT: submacular hemorrhage. *II* — 8 days after injury: *C* — eye fundus photo: displacement and reduction in submacular hemorrhage area to 3 DD, *D* — OCT: partial resorption of subretinal blood, decrease in the height of neuroepithelial detachment, local defect of Bruch's membrane, RPE, and inner chorioidea. *III* — 10 days after injury: *E* — eye fundus photo: displacement of blood clot inferiorly, choroidal rupture temporal to the fovea, *F* — OCT: residual submacular hemorrhage, choroidal rupture. *IV* — 22 days after injury: *G* — eye fundus photo: complete resorption of submacular hemorrhage, subretinally fragmented blood below the macula, choroidal rupture in the macular zone, *H* — OCT: parafoveolar choroidal scar

тузионный отек (рис. 1А). OS — спокоен. Патологии не выявлено. По данным ОКТ: в макулярной зоне определяется обширная субретинальная геморрагия 1300×6000 μm , экранирующая нижележащие структуры (рис. 1В).

На основании анамнеза и данных обследования выставлен предварительный диагноз: закрытая травма глазного яблока OD: тип А (субретинальное кровоизлияние), 4-я степень тяжести нарушения зрительных функций, зона III. Код по МКБ-10: S05.1.

В связи со значительным снижением зрительных функций выбрана тактика пневмодислокации и ферментолиза (интравитреальное введение проурокиназы и газовой смеси), что согласуется с действующими федеральными клиническими рекомендациями¹. В послеоперационном периоде пациент получал: антибактериальную (моксифлоксацин 0,5% 4 р/сут) и противовоспалительную (дексаметазон 0,1% и диклофенак 0,1% 4 р/сут) терапию. Были даны рекомендации: охранительный режим и положение вниз лицом.

На фоне проводимого лечения отмечали значительное улучшение: увеличение остроты зрения на 8-й день с момента получения травмы: Visus OD=0,1 н/к, смещение субретинального кровоизлияния из центральных отделов и частичная его резорбция (рис. 1С). По данным ОКТ: в макулярной области определяется истончение слоев сетчатки, отслойка нейроэпителия, уменьшение площади и высоты субретинальной геморрагии, подозрение на разрыв хориоидеи (рис. 1D).

Через 7 дней после выполнения процедуры пневмодислокации и ферментолиза отмечалось увеличение остроты зрения до 0,3 н/к, офтальмоскопически при осмотре на широкий зрачок (при двукратной инстилляцией Sol. Tropicamidi 1%): ДЗН бледно-розовый с четкими границами; артерии нормального калибра, вены слегка расширены, в парамакулярной зоне субретинальное кровоизлияние размером до 2 ДД, контузионный отек сетчатки — в динамике меньше. В макулярной зоне наружнее центральной ямки визуализируется разрыв хориоидеи (рис. 1Е). По данным ОКТ: в макулярной зоне определено истончение сетчатки с разрушением всех слоев до пигментного эпителия, парафовеолярно рубец хориоидеи, остаточная субретинальная геморрагия (рис. 1F).

На 22-й день после получения травмы: Visus OD=status idem, глазное дно осмотрено после двукратной инстилляцией Sol. Tropicamidi 1%: ДЗН бледно-розовый с четкими границами; артерии нормального калибра, вены слегка расширены, в макулярной зоне отмечено полное рассасывание субретинального кровоизлияния, снизу снаружи от макулы фрагментированная кровь, разрыв хориоидеи, проходящий височнее фовеа (рис. 1G). По данным ОКТ: в центре фовеа диссоциация слоев с разрушением ПЭС, парафовеолярно — проминирующий рубец хориоидеи (рис. 1H).

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ 2

Пациент К., 18 лет, соматически здоровый мужчина, был экстренно госпитализирован в стационар со снижением центрального зрения правого глаза. Со слов пациента, получил удар кулаком по области орбиты справа, после чего отметил резкое снижение зрения. До получения травмы

острота зрения обоих глаз была 100%. За медицинской помощью обратился через 4 ч после получения травмы.

Status oculorum (в день получения травмы):

- Visus OD=0,01 н/к.
- Visus OS=1,0.
- OD — при наружном осмотре гематома обоих век.

Биомикроскопия: конъюнктивальные сосуды расширены. Роговица прозрачная. Передняя камера средней глубины, уровень гиалемии 2 мм. Радужка — рисунок сохранен, зрачок округлой формы. Хрусталик во фронтальной плоскости, прозрачный. Глазное дно осмотрено после двукратной инстилляцией Sol. Tropicamidi 1%: ДЗН бледно-розовый с четкими границами; артерии нормального калибра, вены слегка расширены, в макулярной зоне субретинальное кровоизлияние 2 ДД, парафовеолярно преретинально сгустки крови, в нижненаружных отделах контузионный отек сетчатки (рис. 2А). OS — спокоен. Патологии не выявлено. По данным ОКТ: в макулярной зоне в области фовеа проминирующий участок высотой 919 μm и шириной 4400 μm , препятствующий прохождению светового луча до пигментного эпителия сетчатки (рис. 2В).

На основании анамнеза и данных обследования выставлен предварительный диагноз: закрытая травма глазного яблока OD: тип А (субретинальное кровоизлияние), 4-я степень тяжести нарушения зрительных функций, зона III. Код по МКБ-10: S05.1.

Тактика ведения, объем оперативного вмешательства, а также послеоперационный период были аналогичны таковым в первом наблюдении.

На 3-й день после получения травмы отмечалась положительная динамика в виде повышения остроты зрения Visus OD=0,04 н/к и частичного смещения и резорбции парамакулярного субретинального кровоизлияния (рис. 2С). По данным ОКТ: в центре фовеа истончение сетчатки с разрушением всех слоев до пигментного эпителия (рис. 2D).

Через 3 дня после выполнения процедуры пневмодислокации и ферментолиза Visus OD=0,04 sph -2,0 дптр — улучшение, офтальмоскопически при осмотре глазного дна после двукратной инстилляцией Sol. Tropicamidi 1%: ДЗН бледно-розовый с четкими границами; артерии нормального калибра, вены слегка расширены, уменьшение субретинального кровоизлияния до 1 ДД, складки сетчатки, парамакулярно подозрение на разрыв хориоидеи, в нижненаружных отделах контузионный отек сетчатки в динамике уменьшился (рис. 2Е). По данным ОКТ: в центре фовеа истончение сетчатки с разрушением всех слоев до пигментного эпителия. Рубцы после разрыва хориоидеи в фовеа и с височной стороны макулярной зоны (рис. 2F).

Положительная динамика была отмечена на 19-й день с момента получения травмы: Visus OD=0,08 sph -1,0=0,1. На глазном дне (предварительная двукратная инстилляцией Sol. Tropicamidi 1%): ДЗН бледно-розовый с четкими границами; артерии нормального калибра, вены слегка расширены, полная резорбция субретинального кровоизлияния, складки сетчатки, фовеолярный и парамакулярный разрывы хориоидеи, темпорально белый сгусток фрагментированной крови (рис. 2G). По данным ОКТ: сохраняется отек макулярной зоны, кровь продолжает экранировать слои сетчатки, визуализируются разрывы хориоидеи (рис. 2H).

¹ Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Травма глаза закрытая. 2021.

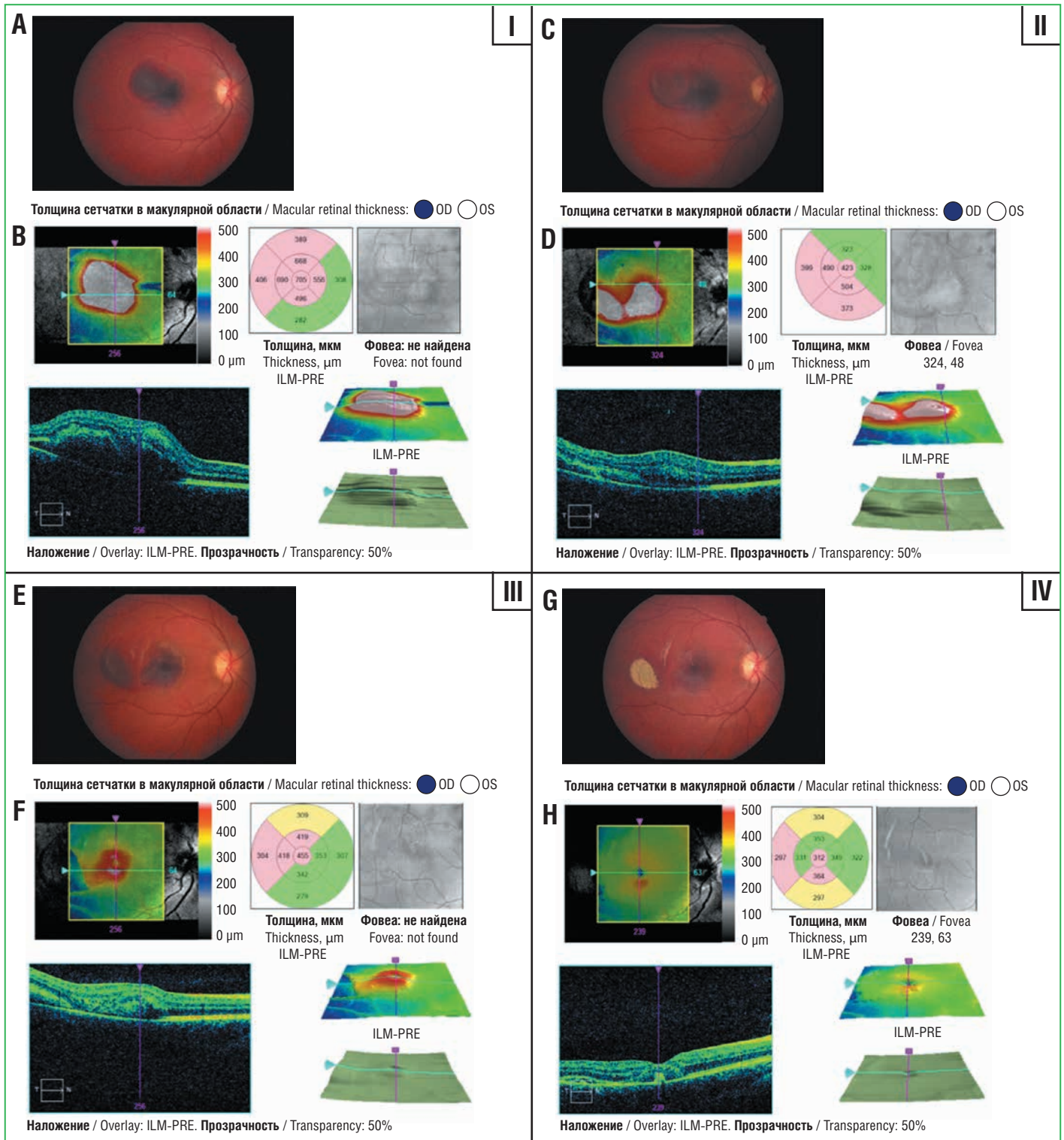


Рис. 2. Результаты обследования пациента К. в различные сроки после травмы.

I — в день получения травмы: А — фотография глазного дна: в макуле и парамаккулярно визуализируется очаг субретинального кровоизлияния площадью 2 ДД, В — ОКТ сетчатки: высокая субретинальная гемморрагия. II — 3-й день после получения травмы: С — фотография глазного дна: уменьшение субретинального кровоизлияния до 1,5 ДД, парафовеолярно преретинальный сгусток крови в динамике меньше, D — результаты ОКТ сетчатки: частичная резорбция субретинальной крови. III — 5-й день с момента получения травмы: E — фотография глазного дна: частичное смещение сгустка крови темпорально, парафовеолярно определяется разрыв хориоидеи, F — результаты ОКТ сетчатки: уменьшение субретинальной гемморрагии, разрывы хориоидеи. IV — 19-й день с момента получения травмы: G — фотография глазного дна: темпорально фрагментированный сгусток крови, разрывы хориоидеи, H — ОКТ сетчатки: два разрыва хориоидеи, резорбция субретинальной гемморрагии

Fig. 2. Results of examination of patient K. at various times after injury.

I — on the day of injury: A — eye fundus photo: submacular hemorrhage sized 2 DD, B — OCT: submacular hemorrhage. II — 3 days after injury: C — eye fundus photo: submacular hemorrhage area reduced to 1.5 DD, parafoveolarly preretinal blood clot is smaller, D — OCT: partial resorption of submacular blood. III — 5 days after injury: E — eye fundus photo: partial displacement of the blood clot temporally, parafoveolar choroidal rupture, F — OCT: decreased submacular hemorrhage, choroidal ruptures. IV — 19 days after injury: G — eye fundus photo: temporally fragmented blood clot, choroidal ruptures, H — OCT: two choroidal ruptures, resorption of submacular hemorrhage

ОБСУЖДЕНИЕ

Выбранная тактика лечения позволила достичь эвакуации субретинальной крови из макулярной области и парамакулярных отделов глазного дна с повышением МКОЗ до 0,3 и 0,1 у пациентов Б. и К. соответственно. Положительный эффект интравитреального введения ТАП обусловлен быстрым смещением крови из субретинального пространства макулы в смежные области глазного дна, что предотвращает токсическое воздействие ионов железа крови на фоторецепторы центральной зоны сетчатки, а также устраняет механический барьер, препятствующий осуществлению нормальных метаболических процессов, и позволяет избежать механического повреждения фоторецепторов, тем самым предупреждая необратимую потерю центрального зрения. Несмотря на то, что в этих клинических наблюдениях был достигнут благоприятный исход, необходимо крупное когортное исследование, чтобы установить безопасность и эффективность интервitreального применения раствора проурокиназы при лечении обширных травматических СМК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Нами представлено серия клинических наблюдений травматических СМК, сопровождающихся разрывами хориоидеи: описана клиническая картина данного состояния, рассмотрена эффективность и безопасность активной тактики ведения. Следует подчеркнуть, что при закрытых травмах глаза, сопровождающихся обширными субретинальными кровоизлияниями, необходимо иметь высокую настороженность в плане наличия экранированных разрывов хориоидеи для выбора дальнейшей тактики лечения и профилактики возможных осложнений. При проведении хирургического лечения следует также обращать внимание на давность травмы и целесообразность вмешательства.

В дальнейшем необходимо крупное когортное исследование для определения безопасности и эффективности интравитреального применения раствора проурокиназы при лечении обширных травматических СМК.

Литература / References

- Hillenkamp J, Surguch V, Framme C. et al. Management of submacular hemorrhage with intravitreal versus subretinal injection of recombinant tissue plasminogen activator. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(1):5–11. DOI: 10.1007/s00417-009-1158-7.
- Borrillo J.L., Regillo C.D. Treatment of subretinal hemorrhages with tissue plasminogen activator. *Curr Opin Ophthalmol*. 2001;12(3):207–211. DOI: 10.1097/00055735-200106000-00011.
- Sandhu S.S., Manvikar S., Steel D.H. Displacement of submacular hemorrhage associated with age-related macular degeneration using vitrectomy and submacular tPA injection followed by intravitreal ranibizumab. *Clin Ophthalmol*. 2010;21(4):637–642. DOI: 10.2147/ophth.s10060.
- Treumer F., Klatt C., Roeder J., Hillenkamp J. Subretinal coapplication of recombinant tissue plasminogen activator and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration with submacular haemorrhage. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):48–53. DOI: 10.1136/bjo.2009.164707.
- Toth C.A., Benner J.D., Hjelmeland L.M. et al. Ultramicrosurgical removal of subretinal hemorrhage in cats. *Am J Ophthalmol*. 1992;113(2):175–182. DOI: 10.1016/s0002-9394(14)71530-2.
- Bressler N.M., Bressler S.B., Childs A.L. et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no 13. *Ophthalmology*. 2004;111(11):1993–2006. DOI: 10.1016/j.ophtha.2004.07.023.
- De Benedetto U., Battaglia Parodi M., Knutsson K.A. et al. Intravitreal Bevacizumab for Extrafoveal Choroidal Neovascularization After Ocular Trauma. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012;28(5):550–552. DOI: 10.1089/jop.2012.0022.
- Kim M., Kim J.H., Seo Y. et al. Intravitreal Bevacizumab for Traumatic Choroidal Rupture. *Optom Vis Sci*. 2015;92(10):e363–e367. DOI: 10.1097/OPX.0000000000000677.

- Malik D., Tarek M., Caceres del Carpio J. et al. Safety profiles of antiVEGF drugs: bevacizumab, ranibizumab, aflibercept and ziv-aflibercept on human retinal pigment epithelium cells in culture. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(1):11–16. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-305302.
- Mansour A.M., Al-Ghadban S.I., Yunis M.H. et al. Ziv-aflibercept in macular disease. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(8):1055–1059. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2014-306319.
- Mansour A.M., Chhablani J., Antonios R.S. et al. Three-month outcome of ziv-aflibercept for exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2016;100(12):1629–1633. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2015-308319.
- Ченцова Е.В., Алексеева И.Б., Иванов А.Н. Эпидемиология современной закрытой травмы органа зрения по данным специализированного стационара. *Евразийский союз ученых*. 2020;1(70):46–49. DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.1.70.532.
- Chentsova E.V., Alekseeva I.B., Ivanov A.N. Epidemiology of modern closed trauma of the organ of vision according to data from a specialized hospital. *Evrasiiskii soyuz uchenykh*. 2020;1(70):46–49 (in Russ.). DOI: 10.31618/ESU.2413-9335.2020.1.70.532.
- Kamei M., Misono K., Lewis H. A study of the ability of tissue plasminogen activator to diffuse into the subretinal space after intravitreal injection in rabbits. *Am J Ophthalmol*. 1999;128(6):739–746. DOI: 10.1016/s0002-9394(99)00239-1.
- Pulido J.S., Bakri S.J., Valyi-Nagy T., Shukla D. Rituximab penetrates full-thickness retina in contrast to tissue plasminogen activator control. *Retina*. 2007;27(8):1071–1073. DOI: 10.1097/IAE.0b013e31804ac032.
- Barleon B., Sozzani S., Zhou D. et al. Migration of human monocytes in response to vascular endothelial growth factor (VEGF) is mediated via the VEGF receptor flt-1. *Blood*. 1996;87(8):3336–3343.
- Messmer E.M., Zapp D.M., Mackert M.J. et al. In vivo confocal microscopy of filtering blebs after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(8):1095–1103. DOI: 10.1001/archophth.124.8.1095.
- Tran J., Rak J., Sheehan C. et al. Marked induction of the IAP family antiapoptotic proteins survivin and XIAP by VEGF in vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999;264(3):781–788. DOI: 10.1006/bbrc.1999.1589.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Селезнев Алексей Владимирович — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, пр-т Шереметевский, д. 8; врач-офтальмолог ОБУЗ «ИвОКБ»; 153040, Россия, г. Иваново, ул. Любимова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-4583-6050.

Амашова Улькер Лайиговна — ординатор кафедры оториноларингологии и офтальмологии ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, пр-т Шереметевский, д. 8; ORCID iD 0000-0002-1069-8305.

Брежнев Андрей Юрьевич — к.м.н., доцент кафедры офтальмологии ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России; 305041, Россия, г. Курск, ул. К. Маркса, д. 3; ORCID iD 0000-0002-5597-983X.

Нагорнова Зоя Михайловна — к.м.н., ассистент кафедры оториноларингологии и офтальмологии; ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, пр-т Шереметевский, д. 8; ORCID iD 0000-0002-3821-689X.

Егорова Анастасия Сергеевна — студентка ФГБОУ ВО ИвГМА Минздрава России; 153012, Россия, г. Иваново, пр-т Шереметевский, д. 8; ORCID iD 0000-0003-3674-3634.

Куроедов Александр Владимирович — д.м.н., профессор кафедры офтальмологии лечебного факультета им. акад. А.П. Нестерова РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; начальник офтальмологического центра (с дневным стационаром) ФКУ «ЦВКГ им. П.В. Мандрыка»; 107014, Россия, г. Москва, ул. Б. Оленья, д. 8А; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

Контактная информация: Нагорнова Зоя Михайловна, e-mail: mykuzai@mail.ru.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 28.11.2023.

Поступила после рецензирования 21.12.2023.

Принята в печать 15.01.2024.

ABOUT THE AUTHORS:

Aleksey V. Seleznev — *C. Sc. (Med.)*, associate professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; ophthalmologist, Ivanovo Regional Clinical Hospital; 1, Lyubimov str., Ivanovo, 153040, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-4583-6050.

Ul'ker L. Amashova — resident of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1069-8305.

Andrey Yu. Brezhnev — *C. Sci. (Med.)*, associate professor of the Department of Ophthalmology, Kursk State Medical University; 3, K. Marks str., Kursk, 305041, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5597-983X.

Zoya M. Nagornova — *C. Sc. (Med.)*, associate professor of the Department of Otorhinolaryngology and Ophthalmology, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3821-689X.

Anastasiya S. Egorova — student, Ivanovo State Medical Academy; 8, Sheremetevskiy pass., Ivanovo, 153012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3674-3634.

Aleksandr V. Kuroyedov — *Dr. Sc. (Med.)*, professor of the Academician A.P. Nesterov Department of Ophthalmology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; Head of the Ophthalmological Center (with Day Hospital), P.V. Mandryka Military Clinical Hospital; 8A, Bolshaya Olenya str., Moscow, 107014, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9606-0566.

Contact information: Zoya M. Nagornova, e-mail: myxazai@mail.ru.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interest.

Received 28.11.2023.

Revised 21.12.2023.

Accepted 15.01.2023.



ПОМОЩЬ ПРИ ТРАВМАХ ГЛАЗА



Корнерегель способствует заживлению при травмах и ожогах глаза^{1,2}

Максимальная концентрация декспантенола 5% для заживления роговицы^{1,3}

Глазной гель **производства Германии**¹



Дистрофия роговицы



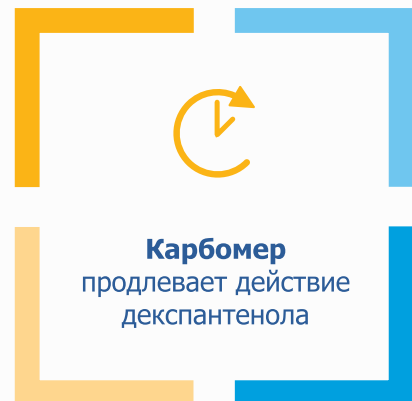
Рецидивирующие эрозии



Поражение роговицы при ношении контактных линз

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

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



Карбомер продлевает действие декспантенола

RUS-OPH-CRN-CRN-08-2023-4579

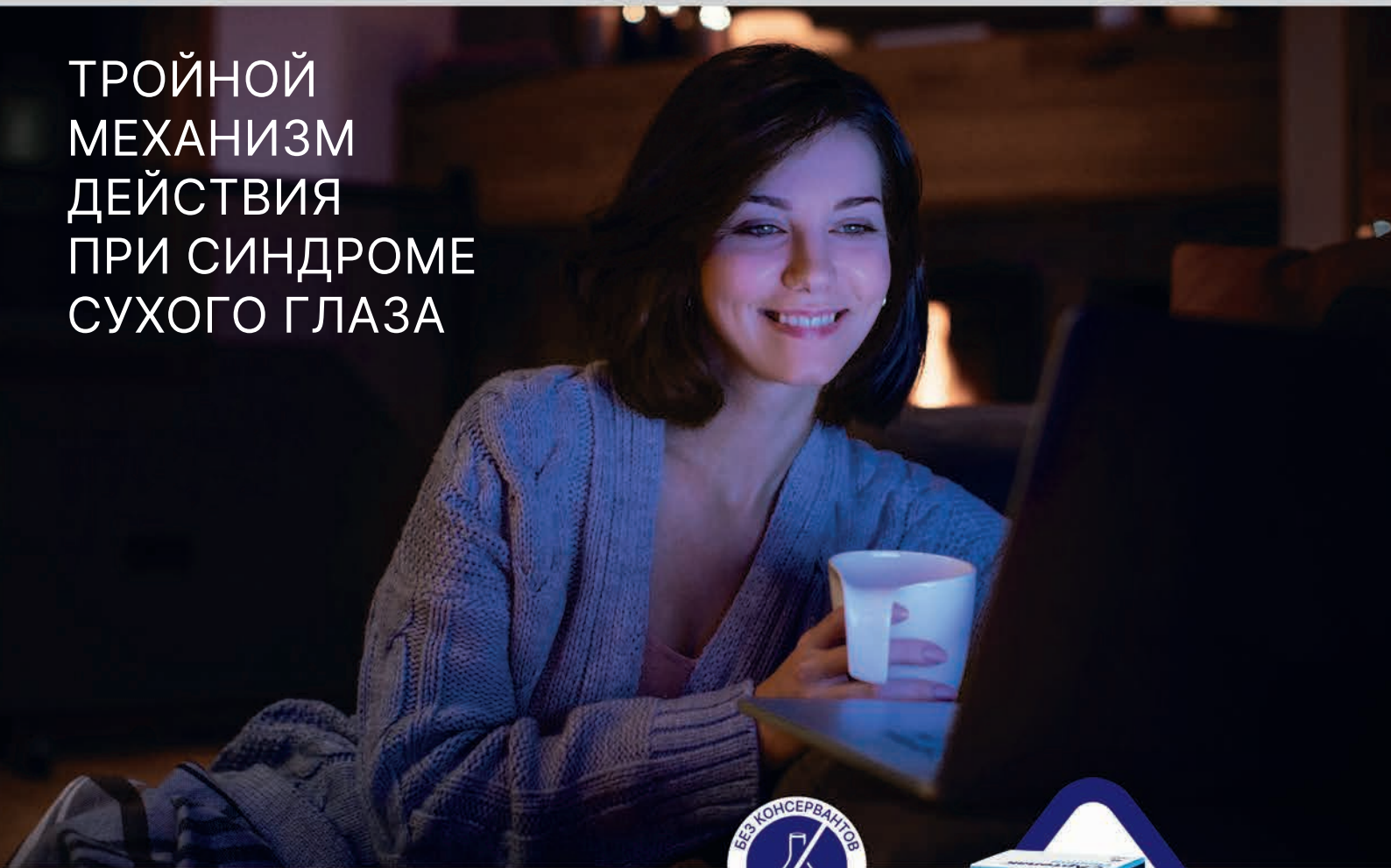
1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Корнерегель, гель глазной 5%, РУ П N015841/01 от 30.09.09.

2. В качестве вспомогательной терапии. 3. 5% - максимальная концентрация декспантенола среди глазных форм ЛС и МИ по данным Государственного реестра лекарственных средств, Государственного реестра медицинских изделий, а также по данным из открытых источников производителей (официальных сайтов, публикаций), июль 2023. Аверич В.В. Синдром «сухого глаза» при кератоконусе: аспекты этиологии и медикаментозной коррекции. Клиническая офтальмология. 2022; 22(2): 122-126

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

АРТЕЛАК® НОЧНОЙ

ТРОЙНОЙ
МЕХАНИЗМ
ДЕЙСТВИЯ
ПРИ СИНДРОМЕ
СУХОГО ГЛАЗА



Интенсивное
увлажнение¹



Облегчение любых
симптомов сухости глаз



Удобный дозатор
1 капля – одна доза



¹ Гиалуроновая кислота 0,24%, карбомер, глицерин, липидный компонент
Раствор офтальмологический Артелак® Ночной РУ № РЗН 2020/9820 от 17.06.2021 Раствор увлажняющий офтальмологический Артелак® Ночной Уно РУ № РЗН 2020/9820 от 17.06.2021

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ, НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ
С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ СПЕЦИАЛИСТА

Правила оформления статей, представляемых к публикации в журнал «Клиническая офтальмология»

Журнал «Клиническая офтальмология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам офтальмологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлективом, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона.

Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 5–10 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций. Ссылки на анонимные источники, т. е. источники, не имеющие автора или редактора (приказы, отчеты НИР, нормативные акты, инструкции к лекарственным препаратам и т.п.) следует оформлять как сноски, не внося их в список литературы.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625 [Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: oganezova@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Journal of Clinical Ophthalmology”

Russian Journal of Clinical Ophthalmology accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of ophthalmology that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 5–10 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference. Links to anonymous sources (without author or editor), such as orders, research reports, regulations, instructions for medicines, etc. should be formatted as footnotes not including them to references.

For example:

Realini T., Gurka M.J., Weinreb R.N. Reproducibility of Central Corneal Thickness Measurements in Healthy and Glaucomatous Eyes. J Glaucoma. 2017;26(9):787–791. DOI: 10.1097/IJG.0000000000000738.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: oganezova@doctormedia.ru.



XIII СЪЕЗД ОБЩЕСТВА ОФТАЛЬМОЛОГОВ РОССИИ

совместно с

Конференцией молодых ученых «Федоровские чтения – 2024»

20–22 июня 2024

Москва, ЦМТ, Краснопресненская наб. 12



Москва

В рамках съезда:

Премия им. академика С.Н. Федорова

ТЕМАТИКИ:

- Организация офтальмологической помощи, кадровая политика.
- Медико-социальные проблемы, заболеваемость, инвалидность, слепота, слабовидение, реабилитация
- Воспалительные, инфекционные и аллергические заболевания глаз
- Современные методы диагностики и морфофункциональная характеристика заболеваний органа зрения
- Рефракционные нарушения
- Витреоретинальная хирургия
- Лазерная хирургия и фармакотерапия ретиальной патологии
- Современные технологии хирургического лечения роговицы
- Офтальмоонкология
- Офтальмо-травматология
- Хирургия хрусталика
- Детская офтальмология
- Нейроофтальмология
- Глазодвигательные нарушения
- Офтальмопластика. Заболевания придаточного аппарата глаза и орбиты
- Экспериментальная офтальмология, трансляционные и клеточные технологии. Глазной тканевой банк
- Глаукома
- Офтальморезабилитация

КЛЮЧЕВЫЕ ДАТЫ:

19 июня

Фёдоровские чтения.

Место проведения: ФГАУ «НМИЦ

«МНТК «Микрохирургия глаза»

им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ.

Адрес: Бескудниковский бульвар, 59Ас1

21 июня

Премия имени академика С.Н. Федорова

ОРГАНИЗАТОРЫ

Общероссийская общественная организация
«Общество офтальмологов России»

ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза»
им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава РФ



РАБОТА С УЧАСТНИКАМИ:

Тимошкина Татьяна

Тел.: +7 (925) 202-90-52,

Email: info@oor.ru